I Über neue Bufadienolide aus Ch'an Su

II Cardenolide aus dem chinesischen Krötengift Ch'an Su

III Cardenolid-korksäurehalbester und weitere Bufadienolid-korksäurehalbester in Ch'an Su

IV Weitere Cardenolide aus Ch'an Su

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

NIKLAUS HÖRIGER
aus Basel

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG
1971

I Über neue Bufadienolide aus Ch'an Su

II Cardenolide aus dem chinesischen Krötengift Ch'an Su

III Cardenolid-korksäurehalbester und weitere Bufadienolid-korksäurehalbester in Ch'an Su

IV Weitere Cardenolide aus Ch'an Su

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

NIKLAUS HÖRIGER
aus Basel

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG
1971

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. K. Meyer und Dr. Ch. Tamm.

Basel, den 9. Februar 1971

Prof. Dr. H. P. Laubscher
Dekan

Herrn NIKLAUS HÖRIGER wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 9. Februar 1971 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 9. Februar 1971 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

I *Über neue Bufadienolide aus Ch'an Su*

II *Cardenolide aus dem chinesischen Krötengift Ch'an Su*

III *Cardenolid-korksäurehalbester und weitere Bufadienolid-korksäurehalbester in Ch'an Su*

IV *Weitere Cardenolide aus Ch'an Su*

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Separatabdrucke aus Helvetica Chimica Acta
Volumen 52, Fasciculus IV, 1969
Volumen 53, Fasciculus VI, 1970
Volumen 53, Fasciculus VIII, 1970

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. Kuno Meyer

möchte ich für seine stete Hilfsbereitschaft, sein reges Interesse und die vielen wegweisenden Ratschläge zur Förderung meiner Arbeit danken.
Herrn PD Dr. Horst H. A. Linde danke ich für seine Anregungen und die Hilfe bei der Diskussion der Arbeit.
Mme Dr. D. Živanov, Frl. U. Boffo und ganz besonders Herrn E. Hauser danke ich für die experimentelle Hilfe.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546026_0066

Über neue Bufadienolide aus *Ch'an Su*

Summary. Two new bufadienolides, isolated from *Ch'an Su*, are proved to be 19-oxo-cinobufagin (III) and 19-oxo-cinobufotalin (V), respectively.

Bei der säulenchromatographischen Aufteilung der chloroformlöslichen Bestandteile von *Ch'an Su* lassen sich nach Eindampfen der einzelnen Fraktionen durch Kristallisation etwa ein Dutzend Bufadienolide gewinnen [3]. Die Mutterlaugen der einzelnen Kristallisate enthalten z. T. noch weitere Substanzen, die sich dünnschichtchromatographisch nachweisen lassen. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über

Versuche zur Isolierung und Charakterisierung der Bufadienolide unter diesen noch unbekannten Stoffen.

Die Aufarbeitung der *Ch'an Su*-Droge und die säulenchromatographische Auftrennung der chloroformlöslichen Bestandteile wurden schonender als früher [3] durchgeführt (siehe exper. Teil). Die Fraktionen, die nach DC. die gleichen Substanzen enthielten, wurden vereinigt und zur Kristallisation gebracht. Die eingedampften Mutterlaugen wurden durch wiederholte Säulenchromatographie möglichst von den kristallisierenden bereits bekannten Bufogeninen befreit.

Die Mutterlaugen von Resibufogenin [4] bzw. Cinobufagin [5] enthielten nach DC. noch 3 weitere unpolarere Substanzen, die in kleinen Mengen isoliert wurden. Da sie aber im UV. nicht die für Bufadienolide typische Absorption bei etwa 300 nm zeigten, wurden sie nicht näher untersucht (im exper. Teil nicht beschrieben).

Die Mutterlaugen des Bufalins [6] zeigten im DC. noch zwei weitere Flecke von kleineren Rf-Werten, die sich in der Färbung stark voneinander unterschieden. Sie wurden beide nach DC. einheitlich erhalten. Die unpolarere Substanz = I ergab Kristalle vom Smp. 195–200°; die polarere = III kristallisierte bisher nicht, lieferte aber eine krist. Acetylverbindung vom Smp. 192–195°.

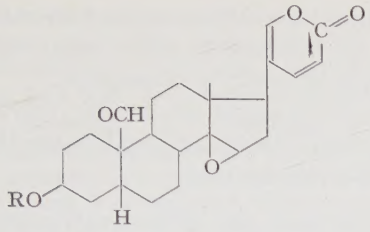
Die Bufotalin [7] bzw. Cinobufotalin [8] enthaltenden Mutterlaugen zeigten im DC. noch einen weiteren Fleck einer polareren Substanz, die denselben Rf-Wert aufwies und die gleiche Färbung gab wie Desacetylcinobufagin [2]. Da dieses nach unseren bisherigen Beobachtungen aus Cinobufagin nur bei der Chromatographie an Al_2O_3 und nicht an Kieselgel, das wir hier ausschliesslich verwendeten, entsteht, haben wir auch diese sich wie Desacetylcinobufagin verhaltende Substanz = V so lange chromatographisch aufgetrennt, bis sie im DC. nur noch einen Fleck gab. Sie kristallisierte bisher noch nicht, aber ihre Acetylverbindung VI ergab Kristalle vom Smp. 225–238°.

Die Mutterlaugen von Arenobufagin [9] zeigten im DC. noch einen unpolareren Doppelfleck, dessen oberer (unpolarerer) Teil sich wie Cinobufagin und dessen unterer Teil sich wie Resibufogenin anfärbte. Nach Säulenchromatographie wurde die unpolarere Substanz VIII in feinen Nädelchen, Smp. 130–135°, nach DC. nicht ganz einheitlich, erhalten. VIII zeigte saure Eigenschaften, indem es sich aus Chloroform mit verd. Sodalösung ausschütteln liess, worauf der Smp. auf 137–139° anstieg. VIII gab mit ätherischer Diazomethanlösung ein kristallisiertes Methylierungsprodukt IX vom Smp. 103–105°. (Zur Konstitution siehe unten.)

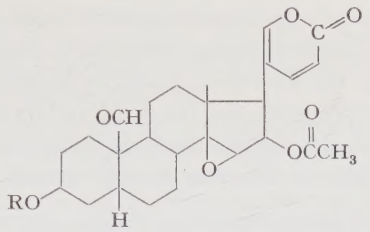
Die Substanzen I, III, V und VIII absorbieren alle im UV. selektiv im Bereich von 292–300 nm ($\log\varepsilon = 3{,}59$–$3{,}80$) und können demnach Bufadienolide sein. Bestätigt wurde die Anwesenheit eines α-Pyronringes durch die IR.-Spektren (Banden bei etwa 1720, 1630 und 1535 cm^{-1}) und die NMR.-Spektren (in $CDCl_3$) mit den für einen α-Pyronring typischen Signalen bei etwa 8,0 ppm (Quartett; $J = 10$ Hz und 2,5 Hz: C(22)–H); 7,25 ppm (Dublett; $J = 2{,}5$ Hz: C(21)–H) und 6,3 ppm (Dublett; $J = 10$ Hz: C(23)–H).

Die Konstitution der Substanz I ergibt sich aus den von KAMANO *et al.* [11] veröffentlichten Daten für Resibufagin (= 19-Oxoresibufogenin), die mit den unsrigen übereinstimmen.

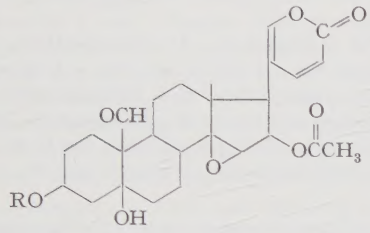
Das NMR.-Spektrum von Substanz III zeigte Signale bei: 9,47 ppm (1 H, verbreitetes Singulett mit Signalbreite bei halber Höhe von 3 Hz: C(19)-Aldehyd-H); 5,5 ppm (1 H, Quartett; $J = 9{,}5$ Hz und 1,5 Hz: C(16)-αH); etwa 4,25 ppm (1 H, brei-



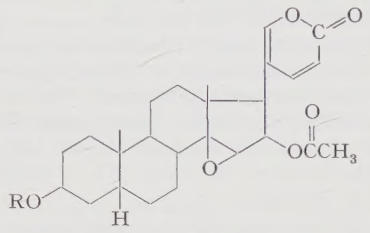
I R = H Resibufagin
Smp. 210–212° [11]
II R = —CO—CH_3
Smp. 195–199° [11]



III R = H 19-Oxocinobufagin
amorph
IV R = —CO—CH_3
Smp. 192–195°



V R = H 19-Oxocino-
bufotalin
amorph (+ 19)[2])
VI R = —CO—CH_3
Smp. 225–238° (+ 28)[2])



VII R = H Cinobufagin [5]
VIII R = —CO—$(CH_2)_6$—COOH
Smp. 138–140° [10]
IX R = —CO—$(CH_2)_6$—$COOCH_3$
Smp. 103–105° [10]

tes Singulett: C(3)–αH); etwa 3,67 ppm (1 H, Dublett; J = 1,5 Hz: C(15)–αH); 2,83 ppm (1 H, Dublett; J = 9,5 Hz: C(17)–αH); 1,9 ppm (3 H, Singulett: C(16)-Acetoxygruppe); 0,93 ppm (3 H, Singulett: 18-CH_3, berechnet [12]: 0,92 ppm). Das M^+ zeigte m/e 456 entsprechend $C_{26}H_{32}O_7$. Aus diesen Daten ergibt sich für dieses 19-Oxobufadienolid die Struktur III.

NMR.-Spektrum der Substanz V: Signale bei 10 ppm (1 H, verbreitetes Singulett mit Signalbreite bei halber Höhe von etwa 2 Hz: C(19)-Aldehyd-H); 5,33 ppm (1 H, Quartett; J = 9,5 Hz und 2 Hz: C(16)–αH); 4,09 ppm (1 H, breites Singulett: C(3)–αH); 3,55 ppm (1 H, Dublett; J = 2 Hz: C(15)–αH); 2,72 ppm (1 H, Dublett; J = 9,5 Hz: C(17)–αH); 1,87 ppm (3 H, Singulett: C(16)-Acetoxygruppe); 0,82 ppm (3 H, Singulett: 18-CH_3, berechnet [12] 0,82 ppm). – Das M^+ der Acetylverbindung VI zeigte m/e 514 entsprechend $C_{28}H_{34}O_9$. Das IR.-Spektrum von VI wies bei etwa 2,80 μ eine scharfe Bande auf, die bedingt sein kann durch eine H-Brücke von C(5)–OH nach der C(3)-Acetoxy- bzw. nach der 19-Oxo-Gruppe, letzteres vor allem, da das C(19)-Aldehydproton im NMR. gegenüber demjenigen in I und III um 0,5 ppm nach niedrigerem Feld verschoben ist. Danach kommt für dieses Bufadienolid ein 5β-OH oder ein 8β-OH in Frage. Auf Grund der chemischen Verschiebung der 18-Methylgruppe wird aber ein 8β-OH ausgeschlossen, da dieses nach GSELL & TAMM [12] für das 18-CH_3 einen Wert von 1,103 ppm geben müsste. Dass V tatsächlich eine C(5)–OH-

[2]) Die Zahlen in runden Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spezifische Drehung für Na-Licht in Chloroform an.

Gruppe besitzt, konnte durch Dehydrierung zur 3-Ketoverbindung und anschliessende Wasserabspaltung bewiesen werden. Das so erhaltene Produkt zeigte bei etwa 242 nm die für eine 3-Keto-Δ^4-Verbindung typische selektive Absorption.

Die Konstitution von VIII und damit auch für IX ergibt sich aus dem von KAMANO *et al.* [10] veröffentlichten Daten für 3-O-Suberyl-cinobufagin und dessen Methylester, die mit den von uns gefundenen Daten übereinstimmen.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Frl. S. SPENGEL (Pharmazeutisches Institut der Universität Basel) danken wir herzlich für die Aufnahme der NMR.-Spektren sowie Herrn Dr. W. VETTER (F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel) für die Aufnahme der MS.-Spektren.

Experimentelles. – 1. *Allgemeines.* – Alle *Smp.* wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2°$.

Abkürzungen: Ac_2O = Essigsäureanhydrid, AcOH = Essigsäure, Ä = Diäthyläther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Bz = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, DC. = Dünnschicht, Dünnschichtchromatographie bzw. dünnschichtchromatographisch, E = Essigsäureäthylester, Fr. = Fraktion(en), Isop = Isopropanol, SiO_2 = Kieselgel (zur Säulenchromatographie «MERCK» 0,05–0,2 mm, zur DC. «CAMAG» D5 mit 0,5% Leuchtpigment ZS Super «RIEDEL-DE HAËN»), M^+ = Molekelion, Me = Methanol, ML. = Mutterlauge(n)rückstände, Pe = Petroläther, Py = Pyridin, W = Wasser.

DC.-Chromatographie: Zur Sichtbarmachung der Substanzen wurde nach Besprühen mit konz. H_2SO_4-Alk-(1:1) auf etwa 100–120° erhitzt.

Analytisches: Die Molekulargewichte wurden massenspektroskopisch bei etwa 70 eV und mit Direkteinlass bestimmt. Die NMR.-Spektren sind in $CDCl_3$ mit Tetramethylsilan (= 0 ppm) als internem Standard aufgenommen. Als Lösungsmittel für die UV.-Spektren diente 96-proz. Alk, für die IR.-Spektren Methylenchlorid.

2. *Gewinnung der chloroformlöslichen Anteile aus Ch'an Su.* 2,432 kg *Ch'an Su*-Scheiben wurden in der Kugelmühle pulverisiert und in eine grosse Chromatographiesäule, die zur Hälfte mit Chf gefüllt war, unter kräftigem Rühren eingetragen und so lange bei 20° mit Chf perkoliert, bis dieses nach Eindampfen im Vakuum keine Rückstände mehr gab: 620 g Extrakt (als gelbbrauner Schaum). Durch Perkolation mit Chf-Me-(95:5) wurden noch weitere 51 g Eindampfrückstände (als dunkelbrauner Schaum) gewonnen. 300 g des Chf-Extraktes wurden wie früher [3] beschrieben von den Sterinen befreit und hierauf in 2 Portionen an je 1 kg SiO_2 nach der Durchlaufmethode mit Bz-Chf-(3:7), Chf, Chf-Me (199:1), (99:1), (49:1), (19:1), (4:1), (1:1) und Chf-Me (1:1), das 1% AcOH enthielt, chromatographiert. Die einzelnen Fr. der beiden Chromatographien wurden aufgrund des DC. [Systeme Pe-Bz-An-(1:1:1) und Cy-Isop-(7:3)] zu Gruppen vereinigt.

3. *Isolierung von Resibufagin (I) und 19-Oxocinobufagin (III).* Die Gruppe der in erster Linie Bufalin enthaltenden Fr. (34 g) gab aus Me 11,2 g krist. Bufalin. Die ML. wurden in 2 Portionen nochmals an je 300 g SiO_2 aufgetrennt. Die Eluate mit Bz-Chf-(85:15) und Chf enthielten nach DC. in erster Linie Bufalin und Cinobufagin. Die mit Chf-Me-(199:1) und (99:1) gewonnenen Fr. gaben total 4,06 g Eindampfrückstände, die nach DC. I und III neben Bufalin enthielten. Durch Kristallisation liessen sich daraus 700 mg Bufalin abtrennen. Die ML. wurden an 200 g SiO_2 mit E-Cy-(1:1) aufgeteilt. Dabei wurden gegen Ende der Chromatographie 500 mg erhalten, die neben Cinobufotalin I enthielten, und 290 mg, die neben Cinobufotalin III enthielten. Die 500 mg wurden nochmals an 600 g SiO_2 mit E aufgetrennt. Die Fr., die nach DC. I enthielten, wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft: 60 mg. Aus An-Ä 8 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 195–200°. KAMANO *et al.* [11] fanden hierfür den Smp. 210–212°. Die obigen 290 mg, die III enthielten, wurden an 300 g SiO_2 mit Chf-Me-(49:1) chromatographiert. Die Fr., die nach DC. am meisten III enthielten (= 116 mg Eindampfrückstände) wurden auf 6 DC.-Platten 20×20 cm, Schichtdicke 0,5 mm, Fliessmittel Chf-Me-(97:3) aufgetrennt. Die im UV.-Licht (254 nm) am stärksten erscheinende dunkle Zone wurde markiert und jeweils deren innerer und äusserer Teil gesondert herausgeschabt. Beide Teile wurden für sich mit Chf-Me-(85:15) unter leichtem Erwärmen extrahiert. Das aus dem inneren Teil gewonnene Material (19 mg) war DC.-rein, die aus dem äusseren Teil erhaltenen 10 mg

waren nach DC. nicht ganz einheitlich. Alle Kristallisationsversuche verliefen negativ; sie wurden aufgegeben, da III schon nach wenigen Min. weitgehend zersetzt ist (im DC. festgestellt). – Die Acetylverbindung IV – in Py/Ac_2O bereitet – gab nach präparativer DC. aus wenig Me unter Zusatz von Ä-Pe feine, zu Rosetten vereinigte Prismen vom Smp. 192–195°.

4. *Isolierung von 19-Oxocinobufotalin (V).* Die Gruppe der nach DC. zur Hauptsache Bufotalin und Cinobufotalin enthaltenden Fr. (8,1 g), wurde in wenig Chf gelöst, mit 10 g SiO_2 verrieben und dieses nach dem Trocknen auf eine mit Cy-Isop-(9:1) bereitete Säule von 300 g SiO_2 gegeben. Cy-Isop-(9:1) und (4:1) eluierten 6,52 g Gemische von Bufotalin und Cinobufotalin. Mit Cy-Isop-(7:3) wurden total 1,42 g von der Säule gelöst, die nach DC. fast reines V darstellten. Sie wurden nochmals, wie vorgehend beschrieben, an 135 g SiO_2 chromatographiert wobei 1,27 g nach DC. einheitliches V resultierte; $[\alpha]_D^{23} = +19° \pm 2°$ ($c = 1{,}37$). V kristallisierte nicht und erwies sich als sehr leicht zersetzlich; es gab nach Acetylierung – in Py/Ac_2O – VI, das aus Me-Ä in feinen Nadeln kristallisierte. Smp. 225–238°; $[\alpha]_D^{23} = +28° \pm 2°$ ($c = 1{,}10$).

5. *Dehydrierung von V und anschliessende Wasserabspaltung.* Eine Lösung von 30 mg V in 0,5 ml An wurde bei 0° mit 1 Tropfen KILIANI-Lösung [13] versetzt. Nach 10 Min. wurde 1 Tropfen W zugefügt und 3mal mit Chf ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Chf im Vakuum erhitzte man den Rückstand in 2 ml AcOH 2 Std. auf 90°. Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chf und Filtrieren durch etwas Al_2O_3 und Verdampfen gab 20 mg. Das UV.-Spektrum des so erhaltenen Produktes zeigte bei 293 nm das für den α-Pyronring typische Maximum sowie bei 242 nm eine stark ausgeprägte Schulter etwa gleicher Intensität. Das Vorliegen eines α,β-ungesättigten 3-Ketons wird durch die Bande im IR.-Spektrum bei 6,0 μ bestätigt.

6. *Isolierung von VIII und Bereitung von IX.* Die Gruppe der hauptsächlich Arenobufagin enthaltenden Fr. (7,1 g) wurde in Me gelöst und gab 3,6 g krist. Arenobufagin. Die ML. (3,5 g) wurden an 350 g SiO_2 mit Chf, Chf-Me-(199:1), (49:1), (19:1) und (4:1) aufgetrennt. Die Eindampfrückstände 280 mg der Fr., die gemäss DC. VIII enthielten, wurden in Ä-Chf-(4:1) gelöst und im Scheidetrichter mit verd. Sodalösung ausgezogen. Die mit Ä-Chf-(4:1) gewaschenen Sodaauszüge wurden mit HCl eben kongosauer gemacht, mit Chf extrahiert, dieses nach Waschen mit W über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand gab aus An-Ä 118 mg feine Prismen vom Smp. 137–139°. Der mit ätherischem Diazomethan bereitete Methylester IX schmolz bei 103-105°.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] K. HUBER, H. LINDE & K. MEYER, Helv. *50*, 1994 (1967).
[2] H. LINDE, P. HOFER & K. MEYER, Helv. *49*, 1243 (1966).
[3] J. P. RUCKSTUHL & K. MEYER, Helv. *40*, 1270 (1957). P. HOFER & K. MEYER, Helv. *43*, 1495 (1960).
[4] H. LINDE & K. MEYER, Helv. *42*, 807 (1959).
[5] P. HOFER, H. LINDE & K. MEYER, Helv. *43*, 1955 (1960).
[6] K. MEYER, Helv. *32*, 1238 (1949).
[7] K. MEYER, Helv. *32*, 1993 (1949).
[8] F. BERNOULLI, H. LINDE & K. MEYER, Helv. *45*, 240 (1962).
[9] P. HOFER, H. LINDE & K. MEYER, Helv. *43*, 1950 (1960).
[10] Y. KAMANO, H. YAMAMOTO, Y. TANAKA & M. KOMATSU, Tetrahedron Letters *1968*, 5673.
[11] Y. KAMANO, H. YAMAMOTO, K. HATAYAMA, Y. TANAKA, M. SHINOHARA & M. KOMATSU, Tetrahedron Letters *1968*, 5669.
[12] L. GSELL & CH. TAMM, Helv. *52*, 551 (1969).
[13] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JOHNS & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. *1946*, 39.

Cardenolide aus dem chinesischen Krötengift *Ch'an Su*

Summary. From the toad venom *Ch'an Su* the cardenolides I, III and V have been isolated. It is the first time that cardenolides *and* bufadienolides are detected simultaneously in a biological material.

In der letzten Arbeit dieser Reihe [1] berichteten wir über Isolierung und Strukturaufklärung zweier neuer 19-Oxobufadienolide. Bei der weiteren chromatographischen Auftrennung der Mutterlaugenrückstände der Resibufogenin[2]- und Cinobufagin[3]-Kristallisate sowie der zu Gruppen zusammengefassten Fraktionen, die Bufotalin[4] bzw. Cinobufotalin[5] enthielten, haben wir drei bisher in *Ch'an Su* noch nicht aufgefundene Steroide isoliert, die sich überraschenderweise als Cardenolide erwiesen. Diese drei Substanzen I (Smp. 244–247°), III (Smp. 228–234°) und V (Smp. 223–231°) zeigten im UV. keine selektive Absorption bei 300 nm, wie sie für Bufadienolide typisch ist, sondern ein Absorptionsmaximum im Bereich von 212–214 nm ($\log\varepsilon$ = 4,14–4,19). Dieses spektrale Verhalten ist dem Butenolidring der Cardenolide eigen [6]. Auch die *Kedde*-Reaktion [7], die bei den Bufadienoliden negativ ist, war bei allen 3 Substanzen positiv (rotviolett). Die UV.-, IR.- (siehe Tabelle 1) und NMR.-Spektren (siehe Signale von C(21)-2H und C(22)-H in Tabelle 2) sprechen eindeutig dafür, dass es sich bei den Substanzen I, III und V um Cardenolide handelt.

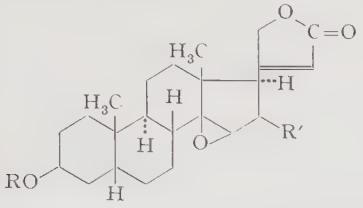
Tabelle 1. *Charakteristische IR.-Daten der Substanzen I, III, V*
aufgenommen in $CHCl_3$, Werte in cm^{-1}, *Sh* = Schulter, *dB* = Doppelbande

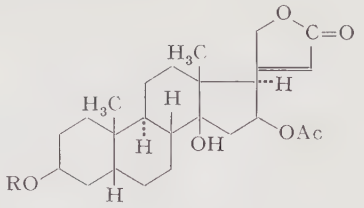
Substanz I	1780 (*Sh*)	1742	1624
Substanz III	1780 (*Sh*)	1740	1640/1625 (*Sh*)
Substanz V	1780 (*Sh*)	1740	1637, 1620 (*dB*)

Das M^+ von Substanz I zeigte m/e = 430 entsprechend $C_{25}H_{34}O_6$. Ihre weiteren konstitutionellen Merkmale und die ihrer Acetylverbindung II ergaben sich aus den NMR.-Daten (siehe die Fig. und Tabelle 2). Die gleichen UV.-, IR.- und NMR.-Spektren gaben das partialsynthetisch [8] aus Gitoxigenin bereitete 3β-Hydroxy-14,15β-epoxy-16β-acetoxy-5β,15β-card-20(22)-enolid (I) und seine 3-O-Acetylverbindung II. Auch Smp., Mischprobe, DC. und Farbreaktionen ergaben völlige Identität.

Die Konstitution der Substanz III liess sich ebenfalls mit Hilfe der NMR.-Spektroskopie ableiten (siehe Tabelle 2). Die UV.-, IR.- und NMR.-Spektren sowie

Smp., Mischprobe, DC. und Farbreaktionen von III und seiner Acetylverbindung IV waren identisch mit den entsprechenden Daten und Eigenschaften der bereits bekannten 14,15-Epoxy-cardenolide III und IV [9] [10].





I (R = H, R′ = OAc) Smp. 244–247°[2])
Smp. 244–248° [8]

II (R = Ac, R′ = OAc) Smp. 211–217°[2])
Smp. 213–217° [8]

III (R = R′ = H) Smp. 228–234°[2])
Smp. 218–226° [9]

IV (R = Ac, R′ = H) Smp. 173–180°[2])
Smp. 172–179° [9]

Ac = CH_3–CO–

V (R = H) = Oleandrigenin
Smp. 223–231°[2])
Smp. 223–225° [11]

VI (R = Ac) Smp. 248–251°[2])
Smp. 249–250° [12]

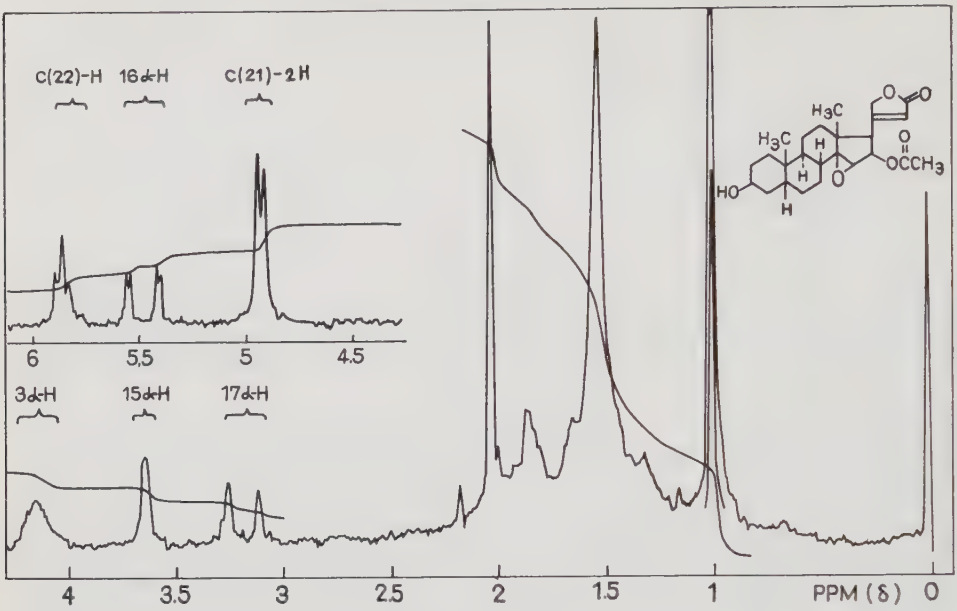
Tabelle 2. *Protonenresonanzsignale bei 60 MHz der Substanzen I, II, III, IV, V* aufgenommen in $CDCl_3$; Werte in ppm ± 0,02

Protonen	Substanz I	Substanz II	Substanz III	Substanz IV	Substanz V
C(3)-αH	4,13 *bS* (*BH*7)	5,06 *bS* (*BH*8)	4,08 *bS* (*BH*6)	5,07 *bS* (*BH*8)	4,13 *bS* (*BH*6)
C(3)-β-Acetoxygruppe		2,03 *S*		2,04 *S*	
C(15)-αH	3,64 *bS* (*BH*3)	3,63 *D* (1,0)	3,42 *bS* (*BH*3)	3,49 *bS* (*BH*3)	
C(16)-αH	5,45 *D* von *D* (9+1,5)	5,44 *D* von *D* (9+1)			5,48 *T* von *D* (9+3)
C(16)-β-Acetoxygruppe	2,03 *S*	2,00 *S*			1,96 *S*
C(21)-2H	4,90 *D* (1,5)	4,88 *D* (1,5)	4,73 «*D* von *D*» (3+2)	4,88 «*D* von *D*» (1,5+2,5)	4,92 «*T*» (2)
C(22)-H	5,83 *T* (1,5)	5,81 *T* (1,5)	5,87 *bS* (*BH*4)	5,79 «*T*» (1,5)	5,96 *T* (2)
C(18)-3H	1,00 [1,005] *S*	0,99 [1,005] *S*	0,93 [0,995] *S*	0,94 [0,995] *S*	0,94 [0,965] *S*
C(19)-3H	1,00 [1,015] *S*	0,99 [1,030] *S*	0,99 [1,010] *S*	1,01 [1,025] *S*	0,94 [0,970] *S*

D = Dublett, *S* = Singulett, *T* = Triplett, *b* = breit, *BH* = Signalbreite bei halber Höhe in Hz, ( ) Aufspaltung(en) in Hz, [ ] berechneter Wert für die C(18)- bzw. C(19)-3H-Protonen [13].

[2]) Exp. Teil dieser Arbeit.

Die dritte Substanz (V) schliesslich erwies sich aufgrund des spektralen Verhaltens (siehe Tabellen 1 und 2) als Oleandrigenin [11], was ein direkter Vergleich mit diesem schon lange bekannten Cardenolid bestätigte.



NMR.-Spektrum von 3β-Hydroxy-14,15β-epoxy-16β-acetoxy-5β,14β-card-(20)22-enolid (I) (60 MHz) in $CDCl_3$

Die Feststellung, dass die chinesische Krötengiftdroge *Ch'an Su* auch Cardenolide enthält, ist überraschend. Bisher sind nämlich weder in pflanzlichem noch in tierischem Material *gleichzeitig* Vertreter von herzaktiven Steroiden der C_{23}- (*Digitalis-Strophantus*-Typ) und der C_{24}-Reihe (*Scilla-Bufo*-Typ) nachgewiesen worden. Diese Befunde werfen eine Reihe von Fragen auf und als erste diese: Sind diese Cardenolide vielleicht exogen, d.h. gar nicht primär in der Kröte gebildet, sondern von dieser durch Verzehr von Insekten, die Cardenolide enthalten, aufgenommen? *Reichstein* & Mitarb. [14] haben in neuerer Zeit Cardenolidglykoside als Abwehrstoffe bei Insekten aufgefunden, denen Pflanzen mit herzaktiven Glykosiden als Nahrung dienen. Eine direkte Kontamination der *Ch'an Su*-Droge mit Cardenolid-führenden Pflanzen dürfte weniger in Betracht kommen. Liesse sich feststellen, dass in den Gebieten, in denen *Ch'an Su* gewonnen wird, keine Cardenolid-haltigen Pflanzen vorkommen[3]), so würde es wahrscheinlich, dass die im *Ch'an Su* gefundenen Butenolide endogenen Ursprungs sind. Diese Möglichkeit drängt sich *a priori* auf, weil 2 der 3 bis jetzt aus *Ch'an Su* isolierten Cardenolide den bisher nur bei den eigentlichen Krötengiftsteroiden aufgefundenen C(14)/C(15)-Oxiranring aufweisen. Was die Biogenese der Bufadienolide betrifft, so steht bisher folgendes fest: In der Kröte entstehen die Bufadienolide sowohl aus Cholesterin [15] als auch aus Cholansäuren [16], nicht aber aus Pregnenolon [16] [17]; die Pflanzen *Helleborus atrorubens* [18] bzw. *Scilla maritima*

[3]) Diese Frage abzuklären, sind wir z. Z. bemüht.

(rote Varietät) [17] dagegen bilden aus Pregnenolon-glucosid das Bufadienolid Hellebrigenin bzw. aus Pregnenolon das *Scilla*-Glykosid Scillirosid.

Dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, Frau Dr. *D. Živanov* und Herrn *E. Hauser* für ihre Mitarbeit bei der Auftrennung von Substanzgemischen, Frl. *S. Spengel* (von unserem Institut) für die Aufnahme der NMR.-Spektren und Herrn Dr. *W. Vetter* (*F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel) für die Aufnahme der MS.-Spektren.

Experimenteller Teil

A. Allgemeine Angaben. – Alle *Smp.* wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200° etwa ± 2°, darüber etwa ± 3°.

Abkürzungen: AcOH = Essigsäure, Ac_2O = Essigsäureanhydrid, Ä = Diäthyläther, Alk = Äthanol, Al_2O_3 = Aluminiumoxid «*Merck*» gewaschen auf pH 6 eingestellt [19], Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, DC. = Dünnschicht, Dünnschichtchromatographie bzw. dünnschichtchromatographisch, E = Essigsäure-äthylester, Fr. = Fraktion(en), Ipalk = Isopropylalkohol, Ipä = Isopropyläther, SiO_2 = Kieselgel (Säulenchromatographie: «*Merck*» 0,05–0,2 mm; DC. und PDC.: «*Camag*» D 5 mit 0,5% Leuchtpigment ZS Super «*Riedel de Haën*»), LMG. = Lösungsmittelgemisch, Me = Methanol, ML. = Mutterlauge(n)rückstände, PDC. = präparative Dünnschichtchromatographie, Pe = Petroläther, Py = Pyridin, SC. = Säulenchromatographie, W = Wasser.

DC.: Zur Sichtbarmachung der Substanzen wurde nach Besprühen mit konz. H_2SO_4-Alk-(1:1) auf etwa 130–150° erhitzt. Die Flecke wurden bei Tageslicht und im UV.-Licht (Universal-UV.-Lampe «*Camag*», Typ TL 900 bei Schaltung 254 nm und 350 nm) ausgewertet. – *PDC.:* Platten von 20 × 20 cm mit einer Schichtdicke von 0,5 mm; Sichtbarmachung und Markierung der gewanderten Substanzen im UV.-Licht (bei Schaltung 254 nm); Extraktion der herausgeschabten SiO_2-Schichten mit Chf-Alk-(4:1).

SC.: Das SiO_2 wurde im jeweiligen LMG. aufgeschwemmt und direkt in die Säule gegossen. – *SC*.:* Abweichend vom gewohnten Verfahren wurden die Substanzgemische in wenig CH_2Cl_2 gelöst, mit der gleichen Gewichtsmenge (wie das zur Chromatographie bestimmte Material) SiO_2 versetzt und im Vakuum getrocknet; diese Mischung wurde trocken auf die vorbereitete Säule gegeben.

Analytisches: Die Mol.-Gew. wurden massenspektroskopisch (MS9-Massenspektrometer der Firma *AEI* bei etwa 70 eV und mit Direkteinlass) bestimmt. Die NMR.-Spektren sind in $CDCl_3$ mit Tetramethylsilan (= 0 ppm) als internem Standard aufgenommen. Als Lösungsmittel für die Aufnahme der UV.-Spektren diente 96-proz. Alk, für diejenige der IR.-Spektren Chf.

B. Isolierungen. – *Substanz I und Substanz III* [*9*] [*10*]. Die in erster Linie Resibufogenin [*2*] und Cinobufagin [3] enthaltenden Fr. wurden zu einer Gruppe zusammengefasst (total 91 g, entsprechend 1,2 kg *Ch'an Su*). (Siehe experim. Teil, 2., von [1].) Aus An 42 g kristallisiertes Cinobufagin. 47 g ML. wurden säulenchromatographisch (siehe in Tab. 3 SC. 1, SC*.2–5, SC.6+7 und SC*.8) aufgetrennt.

Tabelle 3. *Säulenchromatographien SC.1–SC*.8*

SC.1: Cinobufagin-ML. (47 g) an 1,8 kg Al_2O_3 (Säule ∅ 6,5 cm)

Fr.	LMG. 500 ml/Fr.	Eindampfrückstand	
		Menge (g)	DC. E-Cy-(2:3)
1– 9	Bz-Chf-(19:1)	1,5	Gemische (Rf. > Resibufogenin)
10–24	Bz-Chf-(9:1)	11,4	Resibufogenin, Cinobufagin, Spur I + III
25–35	Chf-Me-(13:7) + 1% AcOH	29,2	Resibufogenin, Cinobufagin, I, III, 14α-Artebufogenin [*2*] und Gemische (Rf. < 14α-Artebufogenin)

Tabelle 3 (Fortsetzung)

SC*.2: Fr. 10–24 von SC.1 (11,4 g) an 400 g SiO_2 (Säule ⌀ 3,8 cm)

Fr.	LMG. 500 ml/Fr.	Eindampfrückstand			
		Menge (g)	DC. E-Cy-(2:3)	Kristalle (g)	ML. (g)
1–10	E-Cy-(2:3)	0,80	Resibufogenin, Gemische (Rf. > Resibufogenin)		
11–13	,,	3,10	Resibufogenin Cinobufagin (wenig)	aus An-W 1,6	1,5
14	,,	1,00	Resibufogenin, Cinobufagin		
15–25	,,	5,35	Cinobufagin Resibufogenin (wenig)	aus An 2,79	2,56
26–36	Chf-Me-(13:7) +1% AcOH	0,20	Cinobufagin, Spur I + III		

SC*.3: Fr. 25–35 (29,2 g) von SC.1 und Fr. 14 (1,0 g) + Fr. 15–25 ML. (2,56 g) von SC*.2 (total 32,76 g) an 2 kg SiO_2 (Säule ⌀ 6,5 cm)

Fr.	LMG. 500 ml/Fr.	Eindampfrückstand			
		Menge (g)	DC. E-Cy-(2:3)	Kristalle (g)	ML. (g)
1–50	E-Cy-(2:7)	–			
51–54	E-Cy-(2:3)	0,24	Gemische (Rf. > Resibufogenin)		
55–61	,,	2,03	Gemische (Rf. > Resibufogenin) Resibufogenin	aus An-W 0,8	1,23
62–71	,,	7,45	Resibufogenin	aus An-W 5,85	1,6
72–76	,,	7,05	Resibufogenin Cinobufagin (wenig)	aus An-W 2,03	5,02
77–91	E-Cy-(1:1)	7,52	Resibufogenin (wenig) Cinobufagin	aus An 5,02	2,5
92–102	Chf-Me-(13:7) +1% AcOH	7,05	Cinobufagin, I, III, 14α-Artebufogenin + Gemische (Rf. < 14α-Artebufogenin)		

SC*.4: Fr. 11–13 ML. (1,5 g) von SC*.2 und Fr. 55–61 ML. (1,23 g) + Fr. 62–71 ML. (1,6 g) + Fr. 72–76 ML. (5,02 g) von SC*.3 (total 9,35 g) an 500 g SiO_2 (Säule ⌀ 4 cm)

Fr.	LMG. 500 ml/Fr.	Eindampfrückstand			
		Menge (g)	DC. E-Cy-(3:2)	Kristalle (g)	ML. (g)
1–28	E-Cy-(2:7)	–			
29–46	,,	0,79	Gemische (Rf. > Resibufogenin)		
47–68	E-Cy-(2:3)	6,23	Resibufogenin	aus An-W 1,90	4,33
69–79	,,	1,39	Resibufogenin (wenig) Cinobufagin	aus An 0,84	0,55
80–85	Chf-Me-(13:7) +1% AcOH	0,67	Resibufogenin, Cinobufagin I + III		

Tabelle 3 (Fortsetzung)

SC*.5: Fr. 26–36 (0,2 g) von SC*.2, Fr. 92–102 (7,05 g) von SC*.3 und Fr. 69–79 ML. (0,55 g) + Fr. 80–85 (0,67 g) von SC*.4 (total 8,47 g) an 430 g SiO_2 (Säule ⌀ 4 cm)

Fr.	LMG. 35 ml/Fr.	Eindampfrückstand				
		Menge (g)	DC. E-Cy-(3:2), Chf-AcOH-(9:1)	Kristalle (g)		ML. (g)
1–11	E-Cy-(2:3)	0,084	Gemisch (Rf. > Resibufogenin)			
12–13	,,	0,090	Resibufogenin			
14	,,	0,135	Resibufogenin, Cinobufagin			
15–18	,,	1,040	Cinobufagin	aus An	0,28	0,760
19–25	,,	1,200	Cinobufagin, I, III			
26–30	,,	0,460	Cinobufagin, I, III, 14α-Artebufogenin, Gemische (Rf. < 14α-Artebufogenin)			
31–37	,,	0,380	Cinobufagin (wenig) I, III, 14α-Artebufogenin, Gemische (Rf. < 14α-Artebufogenin)			
38–43	,,	0,250	Gemische (Rf. < 14α-Artebufogenin)			
44–49	E-Cy-(3:2)	0,320	,,			
50–55	,,	0,850	,,			
56–59	,,	0,470	,,			
60–80	Chf-Me-(13:7) + 1% AcOH	2,060	,,			

SC.6: Fr. 19–25 (1,2 g) von SC*.5 an 100 g SiO_2 (Säule ⌀ 1,8 cm)

Fr.	LMG. 35 ml/Fr.	Eindampfrückstand				
		Menge (mg)	DC. Chf-Me-(49:1)	Kristalle (mg)		ML. (mg)
1–15	Chf-Me-(99:1)	340	Cinobufagin I + III (wenig)	aus An	100	240
16–24	,,	416	Cinobufagin, I, III			
25–45	Chf-Me-(13:7) + 1% AcOH	106	Cinobufagin (wenig), I, III, Gemische (Rf. < III)			

SC.7: Fr. 16–24 (416 mg) von SC.6 an 100 g SiO_2 (Säule ⌀ 1,8 cm)

Fr.	LMG. 35 ml/Fr.	Eindampfrückstand				
		Menge (mg)	DC. Chf-Me-(49:1)	Kristalle (mg)		ML. (mg)
1–22	Chf	84	Cinobufagin I	aus An	25	59
23–36	,,	212	Cinobufagin (wenig), I (wenig) III	aus An-Ä	140	72
37–60	Chf-Me-(13:7) + 1% AcOH	90	Gemische (Rf. < III)			

Tabelle 3 (Schluss)

SC*.8: Fr. 1–15 ML. (240 mg) von SC.6 und Fr. 1–22 ML. (59 mg) von SC.7 an 260 g SiO_2 (Säule ⌀ 2,7 cm)

Fr.	LMG. 40 ml/Fr.	Eindampfrückstand	
		Menge (mg)	DC. Ä-Pe-(9:1) 2× entwickelt
1– 79	Ä-Cy-(9:1)	12	Resibufogenin, Cinobufagin
80–101	Ä	95	Cinobufagin
102–153	,,	132	Cinobufagin, I
154–170	Chf-Me-(13:7) +1% AcOH	25	Cinobufagin, I (wenig), III, Gemische (Rf. < III)

Tabelle 4. *Säulenchromatographien SC*.9 und 10*

SC*.9: 41 g der Bufotalin und Cinobufotalin enthaltenden Gruppe [1] an 2 kg SiO_2 (Säule ⌀ 7 cm)
SC*.10: ML. der Fr. 51–116 (~30 g) von SC*. 9 an 2 kg SiO_2 (Säule ⌀ 7 cm)

SC*. Nr.	Fr.	LMG. 400 ml/Fr.	Eindampfrückstand			
			Menge (g)	DC. Ipalk-Pe-(3:7)	Kristalle (g)	ML. (g)
9	1–37	Ipalk-Pe-(1:9)	–			
	38–50	Ipalk-Pe-(1:4)	–			
	51–58	,,	4,97	Bufalin [20]	aus An 1,2	≅30
	59–70	,,	0,90	Bufalin, Cinobufagin, Bufotalin		
	71–83	,,	11,80	Bufotalin	aus An 4,0	
	84–86	Ipalk-Pe-(3:7)	3,40	Bufotalin, Cinobufotalin		
	87–116	,,	19,38	Bufotalin (wenig) Cinobufotalin	aus An 4,7	
	117–138	Chf-Me-(9:1)	1,05	Cinobufotalin, 19-Oxo-cinobufotalin [1] Gemisch (Rf. < 19-Oxocinobufotalin)		
10	1–24	Ipalk-Cy-(3:17)	–			
	25–48	,,	3,20	Bufalin Cinobufagin	aus An 1,17	2,03
	49–64	,,	0,66	Bufalin, Cinobufagin, unbekannte Substanz (Rf. < Cinobufagin und > V)		
	65–68	,,	0,27	Unbekannte Substanz (Rf. < Cinobufagin und > V), V, Bufotalin		
	69–78	,,	5,70	Bufotalin	aus An 4,34	1,4
	79–90	,,	11,80	Bufotalin, Cinobufotalin		
	91–115	Ipalk-Cy-(3:1)	4,41	Bufotalin (wenig) Cinobufotalin	aus An 1,1	3,31
	116–135	Chf-Me-(9:1)	0,37	Cinobufotalin, 19-Oxo-cinobufotalin, Gemisch (Rf. < 19-Oxocino-bufotalin)		

Die Eindampfrückstände der Fr. 102–153 (132 mg) von SC*.8 wurden auf 5 PDC.-Platten mit dem Fliessmittel Ä-Me-(99:1) aufgetrennt. Der mittlere Teil der Zone, die nur I enthielt, gab 53 mg Substanz. Aus An-Ä 26,5 mg Nadeln vom Smp. 244–247°; $[\alpha]_D^{24} = +23° \pm 2°$ (in Chf); Misch-Smp. mit dem partialsynthetischen Produkt [8] (Smp. 244–248°) 244–248°; im Misch-DC. [System Ä-Me-(99:1)] nur *ein* Fleck. – *Acetylverbindung II.* Die ML. der obigen 26,5 mg Kristalle sowie das aus den Grenzschichten der obigen Zone erhaltene Material wurden in Py-Ac_2O 16 h bei 37° stehengelassen. Das daraus erhaltene rohe Acetylierungsprodukt ergab mittels PDC. [Fliessmittel Ä-Me-(99:1)] 33 mg rohes II. Aus An-Ä 16 mg Plättchen vom Smp. 211–217°; $[\alpha]_D^{24} = +20° \pm 2°$ (in Chf); Misch-Smp. mit dem auf partialsynthetischem Wege bereiteten Produkt [8] (Smp. 213–217°) 213–217°; im Misch-DC. [System Chf-Alk-(99,5:0,5)] nur *ein* Fleck. Die weiteren Konstitutionsbeweise für I bzw. II siehe Tab.1 und 2. – Zur *Reinigung von III* wurden 75 mg der aus den Fr. 23–26 von SC.7 erhaltenen Rohkristalle auf drei PDC.-Platten mit Chf-AcOH-(9:1) aufgetrennt. Der innere Teil der Hauptzone lieferte 50 mg, die aus An 27 mg Prismen vom Smp. 228–234° und $[\alpha]_D^{24} = +29° \pm 2°$ (in Chf) gaben. Auf gleiche Weise wurden aus 75 mg einer Vergleichsprobe von III [9] Prismen vom Smp. 228–234°; $[\alpha]_D^{24} = +32° \pm 2°$ (in Chf) erhalten; Misch-Smp. 227–232°. Die aus III in Py-Ac_2O bereitete (16 h bei 37°) *Acetylverbindung IV* gab nach PDC.-Reinigung aus An-Ä Prismen, Smp. 173–180°, Misch-Smp. mit authentischem IV [9] (Smp. 167–180°) 167–180°.

Substanz V (Oleandrigenin [11]). Die Gruppe der Eindampfrückstände (41 g), die hauptsächlich Bufotalin [4] und Cinobufotalin [5] [1] enthielt, wurde säulenchromatographisch aufgetrennt (siehe Tabelle 4).

Die 270 mg aus Fr. 65–68 von SC*.10 wurden auf 10 PDC.-Platten mit Ipä-Alk-(92,5:7,5) 3-mal entwickelt. Die die unbekannte Substanz (Rf. < Cinobufagin und > V) enthaltende Zone ergab nach dem Aufarbeiten aus E Kristalle vom Smp. 175–177° (nicht untersucht). Aus dem mittleren Teil der Zone, die neben polareren Substanzen V enthielt, liessen sich 117 mg gewinnen, die nochmals auf 6 PDC.-Platten mit Chf-Me-(49:1) 3 mal entwickelt wurden. Die Hauptzone lieferte 48 mg V, die noch etwas Bufotalin enthielten. Zur Abtrennung des letzteren wurde auf 2 PDC.-Platten 3mal mit Ipä-Alk-(92,5:7,5) entwickelt. Aus der nur V enthaltenden Zone erhielt man 16 mg, die aus Chf 7,5 mg Kristalle vom Smp. 223–231° gaben; Misch-Smp. mit authentischem Oleandrigenin (V) (Smp. 224–229°) 223–230°; im Misch-DC. [Chf-Alk-(95:5)] nur *ein* Fleck. – Die in Py-Ac_2O durch 2-stündiges Stehenlassen bei 60° bereitete Acetylverbindung VI schmolz bei 248–251°; Misch-Smp. mit 3-O-Acetyloleandrigenin (VI) = Di-O-acetylgitoxigenin (Smp. 242–250°) 246–251°; im Misch-DC. [Chf-Alk-(95:5)] nur *ein* Fleck.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] *N. Höriger, H. H. A. Linde & K. Meyer,* Helv. *52,* 1097 (1969).
[2] *K. Meyer,* Helv. *35,* 2444 (1952); *H. Linde & K. Meyer,* Experientia *15,* 238 (1958); Helv. *42,* 802 (1959).
[3] *P. Hofer, H. Linde & K. Meyer,* Experientia *15,* 297 (1959); Helv. *43,* 1955 (1960).
[4] *K. Meyer,* Helv. *32,* 1993 (1949).
[5] *F. Bernoulli, H. Linde & K. Meyer,* Helv. *45,* 240 (1962).
[6] *Ch. Tamm,* Fortschr. Chem. org. Naturstoffe *13,* 153 (1956).
[7] *D. L. Kedde,* Pharmac. Weekbl. *82,* 741 (1947); vgl. *I. E. Bush & D. A. H. Taylor,* Biochem. J. *52,* 643 (1952); *M. L. Lewbart, W. Wehrli & T. Reichstein,* Helv. *46,* 505 (1963).
[8] *U. Boffo, H. Linde & K. Meyer,* Helv. *53,* 1385 (1970).
[9] *P. Hofer, H. Linde & K. Meyer,* Helv. *45,* 1041 (1962).
[10] *H. Ishii, T. Tozyo & D. Satoh,* Chem. pharmaceut. Bull. *10,* 645 (1962).
[11] *W. Neumann,* Ber. deutsch. chem. Ges. *70,* 1547 (1937).
[12] *A. Windaus, K. Westphal & G. Stein,* Ber. deutsch. chem. Ges. *61,* 1847 (1928).
[13] *L. Gsell & Ch. Tamm,* Helv. *52,* 551 (1969); *R. F. Zürcher,* Helv. *46,* 2054 (1963).
[14] *T. Reichstein,* Naturw. Rundschau *20,* 499 (1967); *T. Reichstein, J. von Euw, J. A. Parsons & M. Rothschild,* Science *161,* 861 (1968).
[15] *M. D. Siperstein, A. W. Murray & E. Titus,* Arch. Biochemistry Biophysics *67,* 154 (1957).
[16] *Ch. Chen & M. V. Osuch,* Biochemic. Pharmacol. *18,* 1797 (1969).

[17] *A. M. Porto & E. G. Gros*, Experientia *26*, 11 (1970).
[18] *R. Tschesche & B. Prassat*, Z. Naturforsch. *20*, 707 (1965).
[19] *J.-P. Ruckstuhl & K. Meyer*, Helv. *40*, 1270 (1957), Fussnote 26.
[20] *M. Kotake & K. Kuwada*, Sci. Pap. Inst. physic. chem. Res. (Tokyo) *36*, 106 (1939) [Chem. Zbl. *110*, II, 1681 (1939)]; *K. Meyer*, Helv. *32*, 1238 (1949).

Cardenolid-korksäurehalbester und weitere Bufadienolid-korksäurehalbester in *Ch' an Su*

Summary. From the toad venom *Ch'an Su* the methyl esters of the cardenolide hydrogen suberates **3** and **6** were isolated, as well as a number of new bufadienolide hydrogensuberates. The partial synthesis of some of these compounds is described.

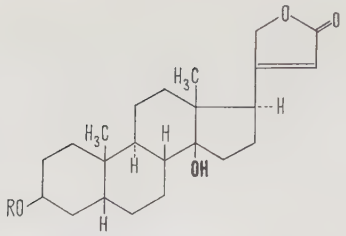
In der letzten Arbeit dieser Reihe [1] berichteten wir über die Isolierung von Cardenoliden aus der chinesischen Krötengiftdroge *Ch'an Su*. Das zum erstenmal beobachtete gleichzeitige Vorkommen von Bufadienoliden und Cardenoliden in demselben biologischen Material liess uns an die Möglichkeit denken, dass die Butenolide nicht primär in der Kröte gebildet, sondern von dieser durch Verzehr von Insekten, die Cardenolide enthalten [2], aufgenommen und in den giftführenden Hautdrüsen akkumuliert werden. Diese Annahme scheint auf Grund unserer neuesten Befunde nun sehr unwahrscheinlich zu sein. Diese deuten vielmehr darauf hin, dass die bisher nur im Pflanzenreich aufgefundenen cardiotoxischen Steroidbutenolide von der Kröte selbst aufgebaut werden, wofür die folgenden Fakten sprechen:

1. Ausser dem bereits im *Ch'an Su* nachgewiesenen [1] Oleandrigenin konnte eine Reihe weiterer C(14)β-HO-Cardenolide aus diesem Krötengift isoliert werden, die – wenn man von der Lactonseitenkette absieht – den in *Ch'an Su* aufgefundenen C(14)β-HO-Bufadienoliden in allen strukturellen Einzelheiten entsprechen (siehe die folgende Mitteilung dieser Reihe).

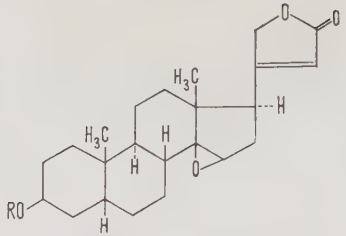
2. Die ersten aus *Ch'an Su* isolierten Cardenolide [1] erwiesen sich als 14,15-Epoxide. Cardiotoxische Steroide dieses Oxirantyps sind bisher nur als Bufadienolide im Giftsekret der Kröte, besonders in *Ch'an Su*, aufgefunden worden.

3. Vor kurzem konnten aus *Ch'an Su* Bufogenin-korksäurehalbester – typische Steroidester des Giftsekretes der Kröte – isoliert werden [3] [4], und nun liessen sich aus demselben Material auch solche Ester von Cardenoliden gewinnen.

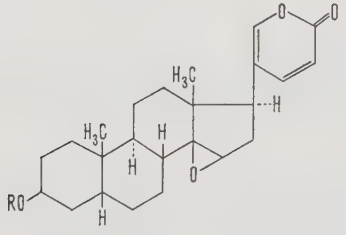
Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Korksäurehalbester **2** und **5** sowie die aus ihnen bereiteten Methylester **3** und **6** gaben eine positive *Kedde*-Reaktion [5], zeigten im UV. selektive Absorption im Bereich von 214–215 nm (ε = 15450) und im IR. Banden bei etwa 1783 (Schulter), 1748/1721 (Doppelbande) und 1626 cm^{-1}. Die nachfolgend beschriebenen Bufadienolid-korksäurehalbester **8**, **11**, **14**, **17**, **20**, **25**, **30**, **34** und **36** sowie die Korksäuremethylester **9**, **12**, **15**, **18**, **21**, **22**, **26**, **31**, **35** und **37** zeigten im UV. ein Absorptionsmaximum im Bereich von 294–299 nm (ε = 5650) und im IR. Banden bei etwa 1724, 1634–1636, 1536–1540 cm^{-1}. Die Konstitution der hier



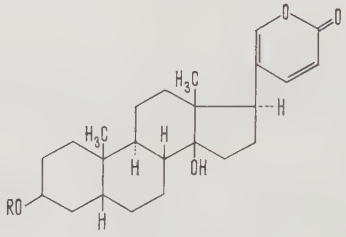
1 R = H Digitoxigenin [6]
2 R = S
3 R = SM



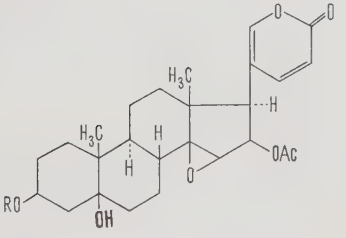
4 R = H [7] [1]
5 R = S
6 R = SM



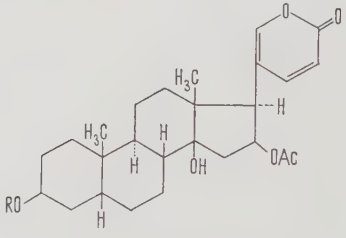
7 R = H Resibufogenin [8]
8 R = S
9 R = SM



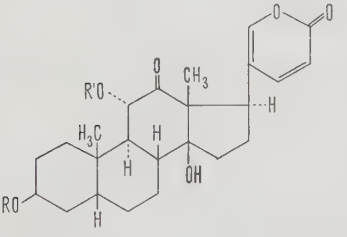
10 R = H Bufalin [9]
11 R = S
12 R = SM



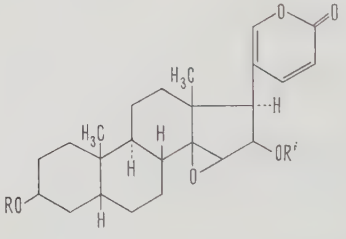
13 R = H Cinobufotalin [10]
14 R = S
15 R = SM



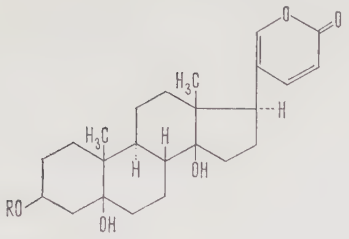
16 R = H Bufotalin [11]
17 R = S
18 R = SM



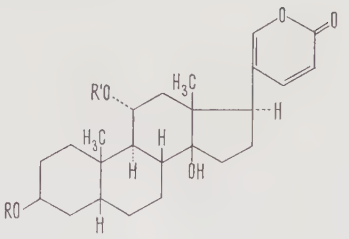
19 R = R′ = H Arenobufagin [12]
20 R = S, R′ = H
21 R = SM, R′ = H
22 R = SM, R′ = Ac



23 R = R′ = H Desacetylcinobufagin [13]
24 R = H, R′ = Ac Cinobufagin [14]
25 R = S, R′ = H
26 R = SM, R′ = H
27 R = S, R′ = Ac [3] [4]
28 R = SM, R′ = Ac [3] [4]



29 R = H Telocinobufagin [15]
30 R = S
31 R = SM



32 R = R′ = H Gamabufotalin [16]
33 R = H, R′ = Ac
34 R = S, R′ = H
35 R = SM, R′ = H
36 R = S, R′ = Ac
37 R = SM, R′ = Ac

S = $-CO-(CH_2)_6-COOH$
SM = $-CO-(CH_2)_6-COOCH_3$
Ac = $-CO-CH_3$

Tabelle 1. *Schmelzpunkte, Molekelionen und Summenformeln*

		Smp.[2])	M^+ *m/e*	Summenformel
2	3-Digitoxigenyl-korksäurehalbester	132–139°		
3	3-Digitoxigenyl-methyl-korksäureester	134–137°	544	$C_{32}H_{48}O_7$
5	3-(14,15β-Epoxy-14-desoxi-digitoxigenyl)-korksäurehalbester	amorph		
6	3-(14,15β-Epoxy-14-desoxi-digitoxigenyl)-methyl-korksäureester	116–120°	542	$C_{32}H_{46}O_7$
8	3-Resibufogenyl-korksäurehalbester	94– 97°		
9	3-Resibufogenyl-methyl-korksäureester	118–120°	554	$C_{33}H_{46}O_7$
11	3-Bufalyl-korksäurehalbester	165–170°		
12	3-Bufalyl-methyl-korksäureester	161–163° 154–156° [3]	556	$C_{33}H_{48}O_7$
14	3-Cinobufotalyl-korksäurehalbester	145–150°		
15	3-Cinobufotalyl-methyl-korksäureester	132–136°	628	$C_{35}H_{48}O_{10}$
17	3-Bufotalyl-korksäurehalbester	amorph		
18	3-Bufotalyl-methyl-korksäureester	170–173°	614	$C_{35}H_{50}O_9$
20	3-Arenobufagyl-korksäurehalbester	amorph	572	$C_{32}H_{44}O_9$
21	3-Arenobufagyl-methyl-korksäureester	117–120°	586	$C_{33}H_{46}O_9$
22	3-(11-O-Acetyl-arenobufagyl)-methyl-korksäureester	amorph	628	$C_{35}H_{48}O_{10}$
25	3-Desacetylcinobufagyl-korksäurehalbester	amorph		
26	3-Desacetylcinobufagyl-methyl-korksäureester	amorph	570	$C_{33}H_{46}O_8$
30	3-Telocinobufagyl-korksäurehalbester	218–220°		
31	3-Telocinobufagyl-methyl-korksäureester	129–134°	572	$C_{33}H_{48}O_8$
33	11-O-Acetyl-gamabufotalin	136–137°		
34	3-Gamabufotalyl-korksäurehalbester	187 191°		
35	3-Gamabufotalyl-methyl-korksäureester	189–193°	572	$C_{33}H_{48}O_8$
36	3-(11-O-Acetyl-gamabufotalyl)-korksäurehalbester	161–168°		
37	3-(11-O-Acetyl-gamabufotalyl)-methyl-korksäureester	127–130°	614	$C_{35}H_{50}O_9$

[2]) Siehe exper. Teil dieser Arbeit.

Tabelle 2. *Protonenresonanzsignale bei 60 MHz aufgenommen in $CDCl_3$;*

Substanz	C(23)–H	C(22)–H	C(21)–2H	C(21)–H	C(17)–αH	C(16)–αH
2		5,86 *T* (1,5)	4,89 «*DvD*» (3+1,5)			
3		5,86 *T* (1,5)	4,89 «*DvD*» (3+1,5)		2,80 *T* (6)	
5		5,80 *T* (1,5)	4,78 «*DvD*» (3+1,5)			
6		5,78 *T* (1,5)	4,77 «*DvD*» (2,5+1,5)			
9	6,23 *DvD* (10+1)	7,77 *DvD* (10+2,5)		7,23 *DvD* (2,5+1)		
11	6,25 «*D*» (10)	7,83 *DvD* (10+2,5)		7,23 *D* (2,5)		
14	6,19 *D* (10)	7,87 *DvD* (10+2)		7,15 *D* (2)	2,79 *D* (9,5)	5,43 *DvD* (9,5+1,5)
15	6,19 *DvD* (10+1)	7,88 *DvD* (10+2,5)		7,16 *DvD* (2,5+1)	2,80 *D* (9,5)	5,44 *DvD* (9,5+1,5)
17	6,18 *D* (9,5)	8,02 *DvD* (9,5+2,5)		7,27 *D* (2,5)		5,54 *b*«*T*» (8)
18	6,16 *DvD* (10+1)	8,01 *DvD* (10+2,5)		7,25 *DvD* (2,5+1)		5,52 *b*«*T*» (8)
20	6,26 *D* (9,5)	7,73 *DvD* (9,5+2,5)		7,39 *D* (2,5)	4,10 *bT* (8)	
21	6,26 *DvD* (10+1)	7,71 *DvD* (10+2,5)		7,39 *DvD* (2,5+1)	4,09 *bT* (8)	
22	6,25 *DvD* (9,5+1)	7,69 *DvD* (9,5+2,5)		7,37 *DvD* (2,5+1)		
25*	6,17 *DvD* (9,5+1)	8,05 *DvD* (9,5+2,5)		7,26 *DvD* (2,5+1)		4,72 *DvD* (9+2)
26	6,22 *DvD* (9,5+1,5)	8,00 *DvD* (9,5+2,5)		7,27 *DvD* (2,5+1,5)		4,77 *DvD* (9+1)
30*	6,27 *D* (10)	7,91 *DvD* (10+2,5)		7,29 *D* (2,5)		
31	6,25 *DvD* (9,5+1)	7,81 *DvD* (9,5+2,5)		7,23 *DvD* (2,5+1)		
33	6,26 *D* (9,5)	7,78 *DvD* (9,5+2)		7,24 *D* (2)		
34	6,26 *D* (9,5)	7,79 *DvD* (9,5+2,5)		7,25 *D* (2,5)		
35	6,24 *DvD* (10+1)	7,80 *DvD* (10+2,5)		7,25 *DvD* (2,5+1)		
36	6,24 *DvD* (10+1)	7,75 *DvD* (10+2,5)		7,22 *DvD* (2,5+1)		
37	6,19 *DvD* (9,5+1)	7,73 *DvD* (9,5+2,5)		7,20 *DvD* (2,5+1)		

D = Dublett, *DvD* = Dublett von Dublett, *M* = Multiplett, *S* = Singulett, *T* = Triplett, *TvD* = Triplett von Dublett, *b* = breit, BH = Signalbreite bei halber Höhe in Hz,

(* aufgenommen in $CDCl_3/(CD_3)_2SO$) Werte in ppm ±0,025 (Tetramethylsilan = 0 ppm)

C(16)–β-Acetoxygruppe	C(15)–αH	C(11)–βH	C(11)–α-Acetoxygruppe	C(3)–αH	Methoxygruppe	C(19)–3H	C(18)–3H
				5,05 *bS*		0,96 *S*	0,88 *S*
				BH 7		[0,980]	[0,885]
				5,07 *bS*	3,66 *S*	0,97 *S*	0,88 *S*
				BH 7		[0,980]	[0,885]
	3,49 *bS*			5,09 *bS*		1,02 *S*	0,95 *S*
	BH 3			*BH* 7		[1,025]	[0,955]
	3,47 *bS*			5,07 *bS*		1,01 *S*	0,94 *S*
	BH 2,5			*BH* 9		[1,025]	[0,955]
	3,52 *bS*			5,08 *bS*	3,66 *S*	1,00 *S*	0,79 *S*
	BH 2,5			*BH* 6		[1,003]	[0,780]
				5,08 *bS*		0,96 *S*	0,70 *S*
				BH 7		[0,958]	[0,710]
1,88 *S*	3,63 *bS*			5,25 *bS*		1,00 *S*	0,83 *S*
	BH 3					[1,003]	[0,830]
1,90 *S*	3,66			5,25 *bS*	3,66 *S*	1,00 *S*	0,83 *S*
						[1,003]	[0,830]
1,86 *S*				5,09 *bS*		0,95 *S*	0,78 *S*
				BH 6,5		[0,958]	[0,790]
1,87 *S*				5,08 *bS*	3,67 *S*	0,95 *S*	0,79 *S*
				BH 7		[0,958]	[0,790]
		4,31 *D*		5,05 *bS*		1,19 *S*	0,92 *S*
		(10)		*BH* 7			
		4,31 *D*		5,06 *bS*	3,67 *S*	1,19 *S*	0,93 *S*
		(10)		*BH* 8			
		5,39	2,12 *S*	5,09 *bS*	3,67 *S*	1,13 *S*	0,97 *S*
				BH 7		[1,13]	[0,96]
	3,54 *bS*			5,09 *bS*		0,99 *S*	0,78 *S*
	BH 3			*BH* 5,5			
	3,59 *bS*			5,10 *bS*	3,67 *S*	0,99 *S*	0,80 *S*
				BH 7			
				5,28 *bS*		0,97 *S*	0,72 *S*
				BH 8			
				5,27 *bS*	3,65 *S*	0,97 *S*	0,72 *S*
				BH 7		[0,958]	[0,710]
		4,95 *TvD*	1,96 *S*	4,13 *bS*		1,01 *S*	0,77 *S*
		(9+4,5)		*BH* 8		[1,042]	[0,768]
		~3,8 *M*		5,10 *bS*		1,08 *S*	0,74 *S*
				BH 6,5		[1,075]	[0,735]
		~3,8 *M*		5,09 *bS*	3,65 *S*	1,08 *S*	0,74 *S*
				BH 7		[1,075]	[0,735]
		~4,9 *M*	1,96 *S*	5,09 *bS*		1,04 *S*	0,78 *S*
				BH 9		[1,050]	[0,768]
		~4,9 *M*	1,99 *S*	5,07 *bS*	3,65 *S*	1,05 *S*	0,79 *S*
				BH 8		[1,050]	[0,768]

( ) Aufspaltung(en) in Hz, [ ] berechneter Wert für die C(18)- bzw. C(19)-3H-Protonen nach [17].

aufgeführten Cardenolid- und Bufadienolid-korksäurehalbester liess sich aus den in Tabelle 1 und 2 zusammengestellten Daten ableiten und konnte für die meisten durch Partialsynthese gesichert werden. **22** und **26** liessen sich nicht partialsynthetisch herstellen. Das aus *Ch'an Su* gewonnene **25** konnte durch Methylierung und Acetylierung in **28** [3] [4] übergeführt werden.

Die IR.- und NMR.-Daten der Substanzen **8**, **12** und **28** stimmen mit den von *Kamano et al.* [3] veröffentlichten Werten überein. Die IR.- und NMR.-Spektren der Substanzen **18**, **35** und **37** waren identisch mit den von *Kamano* von diesen Bufadienoliden aufgenommenen Spektren[3]).

Dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit und den Herren Dr. *W. Vetter*, *B. Meier* und *W. Meister* (*F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel) für die Aufnahme und die Hilfe bei der Interpretation der MS.-Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Alle *Smp.* wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200° etwa ± 2°, darüber etwa ± 3°.

Abkürzungen: Ac = CH_3CO-, Ä = Diäthyläther, Alk = Äthanol, Bu = Isobutanol, Bz = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, DC. = Dünnschicht, Dünnschichtchromatographie bzw. dünnschichtchromatographisch, E = Essigsäure-äthylester, Fr. = Fraktion(en), Ipä = Isopropyläther, Ipalk = Isopropylalkohol; SiO_2 = Kieselgel (zur Säulenchromatographie «*Merck*» 0,05–0,2 mm, zur DC. und PDC. «*Camag*» D5 mit 0,5% Leuchtpigment ZS Super «*Riedel de Haën*», in PDC.1 und PDC.6 (MPl.) wurde «*Merck*» GF_{254} nach *Stahl* verwendet); M^+ = Molekel-Ion, Mäk = Methyläthylketon, ML. = Mutterlauge(n)rückstände, MPl. = präparative Dünnschichtplatten (100 × 20 cm), PDC. = präparative Dünnschichtchromatographie(n), Pe = Petroläther, Pl. = präparative Dünnschichtplatten (20 × 20 cm), Py = Pyridin, SC. = Säulenchromatographie bzw. säulenchromotagraphisch, W = Wasser, Z. = Zone(n).

DC.: Zur Sichtbarmachung der Substanzen wurde nach Besprühen mit konz. H_2SO_4-Alk-(1:1) auf etwa 130–150° erhitzt. Die gebildeten Flecke wurden bei Tageslicht und im UV.-Licht (Universal-UV.-Lampe «*Camag*», Typ TL900 bei Schaltung 254 nm und 350 nm) ausgewertet.

PDC.: Die Platten hatten eine Schichtdicke von 0,5 mm (Ausnahme PDC.1: Schichtdicke 1 mm). Die Sichtbarmachung und Markierung der gewanderten Substanzen erfolgte im UV.-Licht (bei Schaltung 254 nm) oder durch Besprühen mit W, die Extraktion der herausgeschabten SiO_2-Schichten mit Chf-Alk-(1:1). – In PDC.1–26 sind die extrahierten Z. nach abnehmenden Rf.-Werten numeriert.

Analytisches: Die Molekulargewichte wurden massenspektroskopisch mit einem MS-9-Massenspektrometer der Firma *AEI* bei etwa 70 eV und mit Direkteinlass bestimmt. Die NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian-T60* Gerät aufgenommen. Als Lösungsmittel für die Aufnahme der UV.-Spektren diente 96-proz. Alk, für diejenige der IR.-Spektren Chf. – Die IR.- und NMR.-Spektren der im folgenden beschriebenen durch Isolierung gewonnenen Korksäurehalbester sowie die ihrer Derivate waren mit denjenigen der entsprechenden partialsynthetisch bereiteten Substanzen identisch.

Abtrennung der Korksäurehalbester **2**, **5**, **8**, **11**, **14** und **17**. Die Gruppe der Eindampfrückstände [4], die nach DC. [CH_2Cl_2–CH_3OH-(19:1)] neben Desacetylcinobufagin [13], Telocinobufagin [15], Hellebrigenin [18] und Gamabufotalin [16] ein Gemisch von Korksäurehalbestern enthielt (total 27,1 g), wurde im Scheidetrichter in 900 ml Ä-Chf-Bu-(6:2:1) gelöst und mit verdünnter Sodalösung (1 × 100 ml 0,2 N, 1 × 50 ml 0,5 N, 1 × 50 ml 1 N und 1 × 50 ml 2 N Sodalösung) ausgezogen. Die Sodaauszüge wurden 2× mit 100 ml Ä-Chf-Bu-(6:2:1) gewaschen, mit HCl eben kongosauer gemacht, 5× mit 100 ml Chf-Alk-(4:1) extrahiert, diese Extrakte nach Waschen mit W über Na_2SO_4

[3]) Wir danken Herrn Dr. *Y. Kamano* (*Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.*, Tokyo) bestens für die Zustellung dieser Spektren noch vor ihrer Veröffentlichung.

getrocknet, filtriert und eingedampft: 3,5 g saure Anteile. Auftrennung (z.T. als Methylester) siehe PDC.1–12. Die mit Sodalösung extrahierte organische Phase wurde nach Waschen mit W über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, eingedampft (23,6 g) und chromatographiert (SC.*13. [19]).

Isolierung der Substanzen **3** *und* **6**. – *PDC.1:* 1,5 g (methylierter Sodaauszug), 5 MPl. (Schichtdicke 1 mm, Kieselgel «*Merck*»), System: Ä-Pe-(4:1) 4× entwickelt. 1. Z.: 100 mg (nach DC. [CH_2Cl_2–CH_3OH-(49:1)] **3** und **6**).

PDC.2: 100 mg 1. Z. von PDC. 1, 5 Pl., System: CH_2Cl_2–CH_3OH-(49:1) 2× entwickelt. 1. Z.: 15 mg **3** (roh). 2. Z.: 60 mg **6** neben viel **28** u.a.

PDC.3: 15 mg 1. Z. von PDC.2, 1 Pl., System: Ä-Pe-(4:1) 3× entwickelt. 1. Z.: 11 mg **3**, aus E-Cy 6 mg Kristalle (Plättchen) vom Smp.129–135°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **3**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [CH_2Cl_2-Alk-(49:1)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp.125–135°.

PDC.4: 60 mg 2. Z. von PDC.2, 3 Pl., System: Ä-Pe-(4:1) 3× entwickelt. 1. Z.: 9 mg **6** (roh).

PDC.5: 9 mg 1. Z. von PDC.4, $^1/_2$ Pl., System: Ipä-Chf-(3:2) 3× entwickelt. 1. Z.: 5 mg **6**, aus E-Cy 1,5 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 109–118°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **6**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Ipä-Chf-(3:2) 3× entwickelt] nur *ein* Fleck. Misch-Smp. 109–119°.

Isolierung der Substanzen **8**, **11**, **14** und **17**. – *PDC.6:* 390 mg bzw. 750 mg (total 1,14 g) Sodaauszug, 14 Pl. bzw. 5 MPl., System: Ipä-AcOH-(97:3) 4× entwickelt. 1. Z.: 79 mg **8**. 2. Z.: 236 mg **11** und **27**. 3. Z.: 180 mg **14** und **17**.

PDC.7: 79 mg 1. Z. von PDC.6, 3 Pl., System: Ipä-Chf-AcOH-(25:23:2). 1. Z.: 33 mg **8**, aus E-Pe 10 mg Kristalle (Nädelchen) vom Smp. 83–94°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **8**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH_3OH-(19:1)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp.83–97°.

Methylester **9***:* 22 mg ML. von **8** wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und gaben aus Ä-Pe 5 mg Nadeln von **9**, Smp.112–118°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **9**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH_3OH-(99:1)] nur *ein* Fleck, Misch-Smp. 112–118°.

*PDC.***8**: 236 mg 2. Z. von PDC.6, 8 Pl., System: Ipä-Chf-AcOH-(25:23:2). 1. Z.: 37 mg **11**, aus E-Pe 10 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 164–169°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **11**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Mäk-Chf-AcOH-(15:84:1)] 2× entwickelt: nur *ein* Fleck, Misch-Smp. 165–170°.

Methylester **12**: 27 mg ML. 1. Z. von PDC.8 wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und in PDC. 9 gereinigt.

PDC.9: 27 mg **12**, 1 Pl., System: Chf-CH_3OH-(49:1). 1. Z.: 17 mg **12**, aus E-Pe 10 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 159–162°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **12**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH_3OH-(19:1)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp. 159–163°.

PDC.10: 180 mg 3. Z. von PDC. 6, 6 Pl., System: Mäk-Chf-AcOH-(5:94:1) 3× entwickelt. – 1. Z.: 11 mg **14** amorph.[5]) Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **14**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH_3OH-AcOH-(99:1:0,2)]: nur *ein* Fleck. – 2. Z.: 38 mg **17** amorph. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **17**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH_3OH-(49:1)] 2× entwickelt: nur *ein* Fleck.

Methylester **15**: Die 11 mg **14** wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und in PDC.11 gereinigt.

PDC.11: 11 mg **15**, 1 Pl., System: Chf-CH_3OH-(49:1). 1. Z.: 4,5 mg **15**, aus E-Pe 2 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 131–134°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **15**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH_3OH-(99:1)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp. 131–135°.

Methylester **18**: Die 38 mg **17** (PDC.10, 2. Z.) wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und in PDC.12 gereinigt.

PDC.12: 38 mg **18**, 2 Pl., System: Chf-CH_3OH-(49:1). 1. Z.: 20 mg **18**, aus E-Pe 11 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 169–172°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **18**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. (Chf-CH_3OH-(19:1)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp. 169–173°.

Abtrennung der Korksäurehalbester **20**, **25** *und* **30** *von den Geninen.* Die Gruppe der Eindampfrückstände der beiden SC. [4], die nach DC. [Chf-CH_3OH-AcOH-(95:5:1)] die Korksäurehalbester

---

[5]) Der partialsynthetisch bereitete Ester **14** wurde nachträglich kristallin erhalten (siehe unten).

20, **25** und **30** neben Gamabufotalin und weiteren Geninen von kleinerem Rf. als Gamabufotalin enthielt (2,1 g), wurde im Scheidetrichter in 200 ml E-Bu-(9:1) gelöst und mit verdünnter Sodalösung (1 × 50 ml 0,2 N, 1 × 25 ml 0,5 N, 1 × 25 ml 1 N und 1 × 25 ml 2 N Sodalösung) ausgeschüttelt. Die Sodaauszüge wurden 2 × mit 50 ml E-Bu-(9:1) gewaschen, mit HCl eben kongosauer gemacht, 5 × mit 50 ml Chf-Alk-(4:1) extrahiert, diese Extrakte nach Waschen mit W über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft (1,08 g). (Auftrennung siehe PDC. 13–21). Die mit Sodalösung extrahierte organische Phase wurde mit W neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft (1,02 g).

Isolierung der Substanzen **20**, **25** *und* **30**. – *PDC. 13:* 750 mg vom Trockenrückstand des Sodaauszuges, 5 MPl., System: Ipä-E-AcOH-(70:30:1) 2 × entwickelt. 1. Z.: 216 mg **20** (roh). 2. Z.: 110 mg **25** und **30**. 3. Z.: 60 mg **25**, **30** und Substanzen mit Rf. < als **30**. 4. Z.: 44 mg Substanzen mit Rf. < als **30**.

PDC. 14: 216 mg 1. Z. von PDC. 13, 8 Pl., System: Chf-Ipalk-AcOH-(94:5:1). 1. Z.: 115 mg **20** (nach DC. [Ipä-Alk-AcOH-(45:5:0,1)] nicht einheitlich).

PDC. 15: 115 mg 1. Z. von PDC. 14, 5 Pl., System: Ipä-Alk-AcOH-(45:5:0,1). 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 57 mg **20**, amorph, nach DC. im gleichen System einheitlich; b) äusserer Zonenteil, 13 mg **20**, amorph, nach DC. im gleichen System nicht ganz einheitlich.

Methylester **21**: 47 mg 1. Z. a) aus PDC. 15 wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und in PDC. 16 gereinigt.

PDC. 16: 47 mg **21**, 2 Pl., System: Chf-CH_3OH-(49:1). 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 13 mg **21**, aus CH_3OH-Ä-Pe 5 mg Kristalle (Nädelchen) vom Smp. 117–120°; b) äusserer Zonenteil, 16 mg **21**, roh.

Acetylverbindung **22**: 13 mg 1. Z. b) von PDC. 15 wurden methyliert, mit den 16 mg 1. Z. b) von PDC. 16 vereinigt, bei 80° 2 Std. in Py-Ac_2O acetyliert und in PDC. 17 gereinigt.

PDC. 17: 29 mg **22**, 1 Pl., System: Chf-CH_3OH-(99:1) 2 × entwickelt. 1. Z.: 18 mg **22**, amorph, nach DC. im gleichen System einheitlich.

PDC. 18: 110 mg 2. Z. aus PDC. 13, 4 Pl., System: Mäk-Chf-AcOH-(15:84:1) 4 × entwickelt. – 1. Z.: 35 mg **25**, amorph, nach DC. im gleichen System einheitlich. – 2. Z.: 21 mg **30** aus Chf-Cy, 3 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 206–218°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **30**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH_3OH-AcOH-(95:5:0,2)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp. 206–218°.

Methylester **26**: 35 mg **25** der 1. Z. von PDC. 18 wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und in PDC. 19 gereinigt.

PDC. 19: 35 mg **26**, 2 Pl., System: Chf-CH_3OH-(19:1). 1. Z.: 20 mg **26**, amorph, nach DC. im gleichen System einheitlich.

Methylester **31**: Die ML. (18 mg) der 2. Z. von PDC. 18 und die 60 mg der 3. Z. von PDC. 13 wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und in PDC. 20 gereinigt.

PDC. 20: 78 mg u.a. **31**, 4 Pl., System: Chf-CH_3OH-(24:1). – 1. Z.: 7 mg **31** aus E-Cy, 1,5 mg Kristalle (Blättchen) vom Smp. 125–134°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **31**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH_3OH-(19:1)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp 125–134°. – 2. Z.: 10 mg **26**.

Acetylverbindung **28**: 10 mg **26** von PDC. 20 2. Z. wurden in Py-Ac_2O bei 37° 20 Std. acetyliert und in PDC. 21 gereinigt.

PDC. 21: 10 mg **28**, $^1/_2$ Pl., System: Chf-CH_3OH-(99:1). 1. Z.: 3 mg **28**, aus Ä-Pe 1,5 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 101–105°. Vergleich mit der in [4] beschriebenen Substanz **28**: Misch-DC. [Chf-CH_3OH-(99:1)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp. 100–105°.

Gewinnung von **34** *und* **35**. – 180 mg Eindampfrückstände der Fr. der beiden SC. (siehe exper. Teil von [4], sub 2.), die nach DC. [E-Pe-(3:17)] **34** neben Substanzen von kleinerem Rf. als Desacetylcinobufotalin [13] enthielten, wurden zur Isolierung von **34** durch PDC. 22 und PDC. 23 aufgetrennt. 100 mg desselben Substanzgemisches wurden mit ätherischem CH_2N_2 methyliert und **35** durch PDC. 24 und PDC. 25 rein gewonnen.

PDC. 22: 180 mg, 6 Pl., System: Chf-CH_3OH-AcOH-(92,5:5:2,5). 1. Z.: 20 mg **20**, **25** und **30**. 2. Z.: 100 mg **34**. 3. Z.: 60 mg Substanzen (Rf. < als Desacetylcinobufotalin).

PDC. 23: 100 mg 2. Z. von PDC. 22, 4 Pl., System: E-Cy-AcOH-(6:4:0,15). 1. Z.: 60 mg **34**, aus An-E 30 mg Kristalle (zu Drusen vereinigte Plättchen) vom Smp. 187–191°.

PDC. 24: 100 mg u.a. **35**, 4 Pl., System: Chf-CH_3OH-(19:1). 1. Z.: 40 mg **35** (roh).

PDC.25: 40 mg 1. Z. von PDC. 24, 2 Pl., System: E-Cy-(1:1). 1. Z.: 24 mg **35**, aus E-Pe 10 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 189–193°.

Acetylverbindung **37**: 22 mg der 1. Z. aus PDC. 25 (8 mg Kristalle und 14 mg ML.) wurden in Py-Ac_2O 15 Std. bei 37° acetyliert und in PDC. 26 gereinigt.

PDC.26: 22 mg **37** (roh), 1 Pl., System: Chf-CH_3OH-(99:1). 1. Z.: 19 mg **37**, aus E-Pe 14 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 125–127°. Vergleich mit dem partialsynthetischen Produkt **37**: IR.-, NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-CH_3OH-(99:1)]: nur *ein* Fleck, Misch-Smp. 125–130°.

Herstellung von Korksäureanhydrid [*20*]. 20 g Korksäure wurden mit 60 g Ac_2O 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Die gebildete AcOH und das überschüssige Ac_2O wurden bei 30–35° und 12 Torr abdestilliert. Der Destillationsrückstand wurde in 150 ml Bz gelöst, im Vakuum wieder zur Trokkene eingedampft (3× wiederholt), darauf erneut in 150 ml Bz aufgenommen, das Korksäureanhydrid mit der gleichen Menge Pe mikrokristallin ausgefällt und abzentrifugiert (3× wiederholt): 16,2 g Korksäureanhydrid vom Smp. 72–73,5°.

Bereitung der Korksäurehalbester. Die Genine wurden mit der doppelten Gewichtsmenge Korksäureanhydrid in der eben notwendigen Menge Py gelöst und bei 70° 20 Std. gerührt. Danach wurde bis zur Trübung W zugesetzt und bei 37° 6 Std. stehengelassen. Das Reaktionsprodukt wurde im Scheidetrichter in Ä-Chf-Bu-(7:2:1) aufgenommen, mit HCl kongosauer gemacht, 6× mit W ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft (Rückstand enthält noch Korksäure).

2 *und* **3**. Aus 150 mg **1** [6] wurden nach PDC.-Reinigung [Chf-CH_3OH-AcOH-(95:5:0,1)] 150 mg **2** erhalten; aus E-Cy 80 mg Prismen vom Smp. 132–139°. *Methylester* **3**: Blättchen aus E-Cy, Smp. 134–137°.

5 *und* **6**. Aus 120 mg **4** [7] wurden nach PDC.-Reinigung [Ipä-Chf-AcOH-(25:23:2)] und anschliessend [Chf-CH_3OH-AcOH-(19:1:0,1)] 50 mg **5** (amorph) erhalten. Der *Methylester* **6** gab nach PDC.-Reinigung [CH_2Cl_2-Alk-(1:49)] (2× entwickelt) aus E-Cy Prismen vom Smp. 116–120°.

8 *und* **9**. Aus 500 mg **7** [8] (W-frei) wurden nach SC.-Reinigung mit Bz-Chf-(3:17), -(1:19), Chf, Chf-CH_3OH-(95,5:0,5), -(99:1), -(49:1), -(24:1) 565 mg **8** erhalten. Aus E-Pe 385 mg Nädelchen vom Smp. 74–79°. 160 mg wurden durch PDC. [E-Cy-(1:1)] gereinigt. Der mittlere Teil der **8** enthaltenden Zone (54 mg) gab aus E-Pe 31 mg Nädelchen vom Smp. 94–97°. Der *Methylester* **9** gab nach PDC.-Reinigung [E-Cy-(2:3)] aus E-Pe Nadeln vom Smp. 118–120°.

11 *und* **12**. Aus 500 mg **10** [9] nach SC.-Reinigung mit Bz-Chf-(1:19), Chf, Chf-CH_3OH-(99,5:0,5), -(99:1), -(49:1), -(9:1) wurden 430 mg **11** erhalten. Aus E-Pe Nadeln vom Smp. 165–170°. Der *Methylester* **12** gab nach PDC.-Reinigung [E-Cy-(1:1)] Nadeln vom Smp. 161–163°.

14 *und* **15**. Aus 150 mg **13** [10] nach PDC.-Reinigung [Chf-CH_3OH-AcOH-(99:1:0,2)] (3× entwickelt) wurden 110 mg **14** erhalten. Aus CH_3OH-Ä Nadeln vom Smp. 145–150°. Der *Methylester* **15** gab nach PDC.-Reinigung [Chf-CH_3OH-(19:1)] aus E-Pe Nadeln vom Smp. 132–136°.

17 *und* **18**. Aus 500 mg **16** [11] wurden nach SC.-Reinigung mit Chf, Chf-CH_3OH-(99:1), -(49:1), -(19:1) 549 mg **17** amorph erhalten. Der *Methylester* **18** gab nach PDC.-Reinigung [E-Cy-(1:1)] aus E-Pe Nadeln vom Smp. 170–173°.

30 *und* **31**. Aus 140 mg **29** [15] wurden nach PDC.-Reinigung [E-Cy-AcOH-(30:70:0,5) und danach Chf-CH_3OH-AcOH-(95:5:0,2)] 70 mg **30** erhalten, welche aus Chf-Cy Prismen vom Smp. 218–220° gaben. Der *Methylester* **31** gab nach PDC.-Reinigung (Chf-CH_3OH-(19:1)] aus E-Cy Kristalle (Blättchen) vom Smp. 129–134°.

Partielle Acetylierung von **32**. 250 mg **32** [16] wurden in 3 ml Py gelöst, 0,075 ml Ac_2O in 3 ml Bz zugesetzt und bei 23° stehengelassen. Nach 9 Std. wurde 0,04 ml Ac_2O, nach 23 Std. 0,02 ml Ac_2O zugesetzt. Nach total 57 Std. wurde das Reaktionsprodukt im Scheidetrichter in Chf aufgenommen, mit HCl kongosauer gemacht, mit W 3× ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde durch PDC. [Chf-CH_3OH-(19:1)] aufgetrennt. Aus der **33** enthaltenden Zone wurden 133 mg Substanz isoliert. Aus CH_3OH-Ä Plättchen vom Smp. 136–137°.

36 *und* **37**. Aus 113 mg **33** wurden nach PDC.-Reinigung [Chf-CH_3OH-AcOH-(19:1:0,1)] 109 mg **36** erhalten; aus E-Pe 75 mg Plättchen vom Smp. 161–168°. Die in Py-Ac_2O (bei 37°, 20 Std.) bereitete *Acetylverbindung* **37** gab nach PDC.-Reinigung [E-Cy-(1:1)] aus E-Pe Nadeln vom Smp. 127–130°.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] *N. Höriger, H. H. A. Linde & K. Meyer*, Helv. *53*, 1503 (1970).
[2] *T. Reichstein*, Naturwiss. Rdsch. *20*, 499 (1967); *T. Reichstein, J. von Euw, J. A. Parsons & M. Rothschild*, Science *161*, 861 (1968).
[3] *Y. Kamano, H. Yamamoto, Y. Tanaka & M. Komatsu*, Tetrahedron Letters *1968*, 5673.
[4] *N. Höriger, H. Linde & K. Meyer*, Helv. *52*, 1097 (1969).
[5] *D. L. Kedde*, Pharmac. Weekbl. *82*, 741 (1947); vgl. *I. E. Bush & D. A. H. Taylor*, Biochem. J. *52*, 643 (1952); *M. L. Lewbart, W. Wehrli & T. Reichstein*, Helv. *46*, 505 (1963).
[6] *A. Windaus & G. Stein*, Ber. deutsch. chem. Ges. *61*, 2436 (1928).
[7] *P. Hofer, H. Linde & K. Meyer*, Helv. *45*, 1041 (1962); *H. Ishii, T. Tozyo & D. Satoh*, Chem. pharmac. Bull. *10*, 645 (1962).
[8] *H. Linde & K. Meyer*, Helv. *42*, 807 (1959).
[9] *K. Meyer*, Helv. *32*, 1238 (1949).
[10] *F. Bernoulli, H. Linde & K. Meyer*, Helv. *45*, 240 (1962).
[11] *K. Meyer*, Helv. *32*, 1993 (1949).
[12] *P. Hofer, H. Linde & K. Meyer*, Helv. *43*, 1950 (1960).
[13] *J. P. Ruckstuhl & K. Meyer*, Helv. *40*, 1270 (1957).
[14] *P. Hofer, H. Linde & K. Meyer*, Helv. *43*, 1955 (1960).
[15] *K. Meyer*, Helv. *32*, 1593 (1949).
[16] *K. Meyer*, Helv. *32*, 1599 (1949).
[17] *L. Gsell & Ch. Tamm*, Helv. *52*, 551 (1969); *R. F. Zürcher*, Helv. *46*, 2054 (1963).
[18] *J. Schmutz*, Helv. *32*, 1442 (1949).
[19] *N. Höriger, D. Živanov H. H. A. Linde, & K. Meyer*, Helv. *53*, 2051 (1970).
[20] *J. W. Hill & W. H. Carothers*, J. Amer. chem. Soc. *55*, 5023 (1933).

Weitere Cardenolide aus *Ch'an Su*

Summary. From the toad venom *Ch'an Su* digitoxigenin (I), periplogenin (IX), and sarmentogenin (XI) were isolated as well as the two new 14,15β-epoxy-cardenolides III and VI which — regarding their steroid nucleus — are corresponding to cinobufotalin and marinobufagin, respectively.

In unserer letzten Arbeit dieser Reihe [1] berichteten wir u.a. über die Isolierung von 3β-Suberoyl-14,15β-epoxy-5β,14β-card-20(22)enolid und 3-O-Suberoyl-digitoxigenin. Es gelang uns nun, auch das Genin des letzteren und drei weitere Cardenolide aus *Ch'an Su* zu isolieren. Bei der weiteren chromatographischen Auftrennung der Mutterlaugenrückstände von Bufalin [3] bzw. von Cinobufotalin [4] und von Bufotalin [5] konnten Digitoxigenin (I) [6] bzw. die 14,15β-Epoxycardenolide III und VI gewonnen werden. Periplogenin (IX) [7] und Sarmentogenin (XI) [8] wurden aus dem Neutralteil, der nach DC. zur Hauptsache Desacetylcinobufagin [9], Telocinobufagin [10], Gamabufotalin [11] und Hellebrigenin [12] enthielt, abgetrennt. Neben VI konnte im Dünnschichtchromatogramm Marinobufagin [13] [14] nachgewiesen werden. Auf seine Isolierung wurde verzichtet, da bereits *Kamano et al.* [15] Marinobufagin in *Ch'an Su* aufgefunden hatten. Die Strukturen von I, III, VI, IX und XI ergeben sich aus den in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Daten. Dass III und VI eine C(5)-HO-Gruppe besitzen, wurde durch Dehydrierung zur entsprechenden 3-Ketoverbindung und anschliessende Wasserabspaltung zu V bzw. VIII bewiesen. Die Daten von V und VIII sind ebenfalls in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst.

Tabelle 1. *Smp., Molekular-Ionen, Summenformeln, IR.- und UV.-Daten*

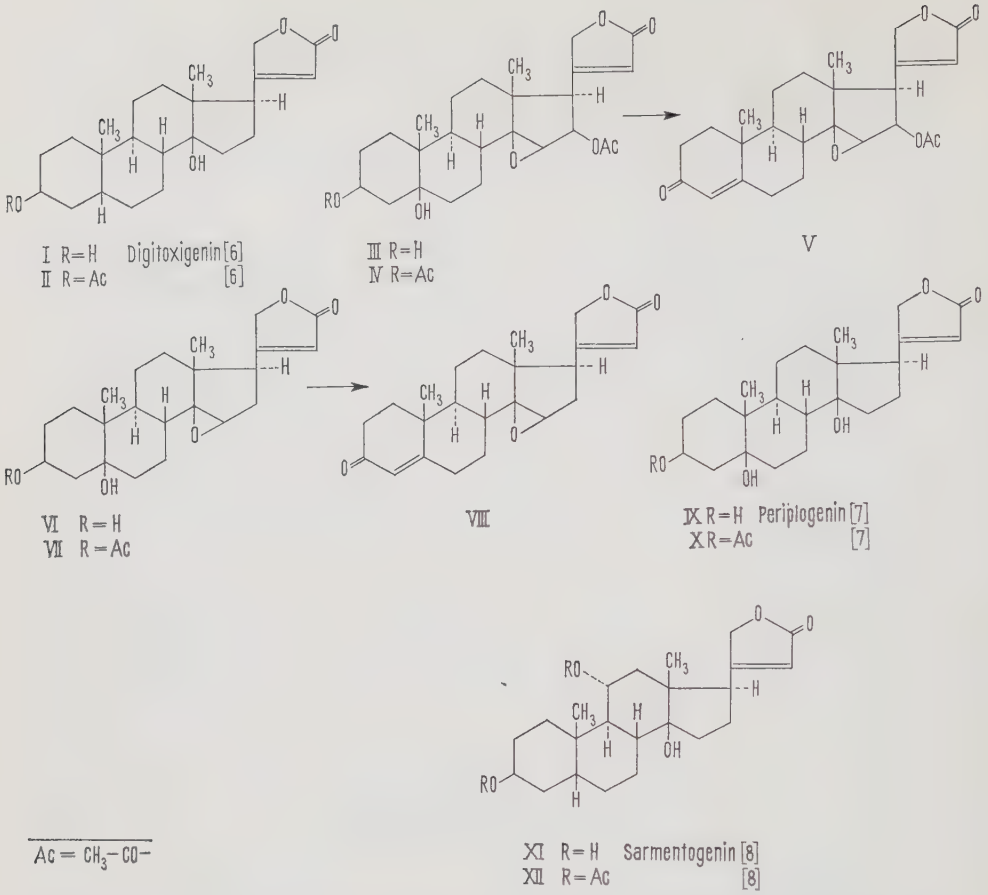
		Smp. gefunden	M^+	Summenformel	Charakteristische IR.-Banden[a]) aufgenommen in Chf cm^{-1}				UV.-Daten $\lambda_{max}^{C_2H_5OH}$	ε
I	Digitoxigenin	241–249°	374	$C_{23}H_{34}O_4$	1792	1746	1626		217	15830
II	3-O-Acetyldigitoxigenin	216–226°			1792	1742	1626			
III	3β,5-Dihydroxy-14,15β-epoxy-16β-acetoxy-5β,14β-card-20(22)-enolid	amorph			1785 *S*	1742	1622		213	15910
IV	3β,16β-Diacetoxy-5-hydroxy-14,15β-epoxy-5β,14β-card-20(22)-enolid	226–231°	488	$C_{27}H_{36}O_8$	1789 *S*	1745	1626			
V	3-Oxo-14,15β-epoxy-16β-acetoxy-5β,14β-card-4,20(22)-dienolid	218–221°	426	$C_{25}H_{30}O_6$	1792	1748	1667	1621	219 232 *S*	15585 14790
VI	3β,5-Dihydroxy-14,15β-epoxy-5β,14β-card-20(22)-enolid	200–221°	388	$C_{23}H_{32}O_5$	1789	1748	1626		214	15420
VII	3β-Acetoxy-5-hydroxy-14,15β-epoxy-5β,14β-card-20(22)-enolid	203–210°			1792	1751	1629			
VIII	3-Oxo-14,15β-epoxy-5β,14β-card-4,20(22)-dienolid	237–248°	368	$C_{23}H_{28}O_4$	1792	1751	1669	1626	237	13320
IX	Periplogenin	226–233°	390	$C_{23}H_{34}O_5$	1789	1748	1623		217	13840
X	3-O-Acetylperiplogenin	196–225°			1789	1748	1623			
XI	Sarmentogenin	260–265°	390	$C_{23}H_{34}O_5$	1792 *S*	1742	1626	(in KBr)	218	13990
XII	3-O,11-O-Diacetylsarmentogenin	156–164°			1785	1748	1733 *dB*	1623		

[a]) *S* = Schulter, *dB* = Doppelbande.

Tabelle 2. *Protonenresonanzsignale*[a]) *bei 60 MHz*
aufgenommen in $CDCl_3$ (XI in $(CD_3)_2SO$); Werte in ppm $\pm$ 0,025 (Tetramethylsilan = 0 ppm)

Substanz	C(21)-2H	C(22)-H	C(16) αH	C(16)-β-Acetoxygruppe	C(15) αH	C(11)-βH	C(11)-α-Acetoxygruppe	C(4) H	C(3)-β-Acetoxygruppe	C(3) αH	C(19)-3H	C(18)-3H
I	4,89 «*DvD*» (3+1,5)	5,86 *T* (1,5)								4,12 *bS* *BH* 7	0,96 *S* [0,965]	0,88 *S* [0,885]
II	4,89 «*DvD*» (3+1,5)	5,86 *T* (1,5)							2,03 *S*	5,08 *bS* *BH* 7	0,96 *S* [0,980]	0,88 *S* [0,885]
III	4,90 «*D*» (1,5)	5,83 *T* (1,5)	5,45 «*D*» (8,5)	2,01 *S*	3,60 *bS* *BH* 4					4,19 *bS*	0,99 *S* [1,015]	0,99 *S* [1,015]
IV	4,90 «*D*» (1,5)	5,83 *T* (1,5)	5,45 «*D*» (8,5)	2,01 *S* bzw. 2,08 *S*	3,62 *bS* *BH* 4				2,08 *S* bzw. 2,01 *S*	5,25 *bS*	1,01 *S* [1,030]	1,01 *S* [1,015]
V	4,90 «*D*» (1,5)	5,85 *T* (1,5)	5,39 «*D*» (8,5)	2,00 *S*	3,58 *bS* *BH* 3			5,74 *bS*			1,22 *S* [1,244]	1,04 *S* [1,072]
VI	4,77 «*T*» (2)	5,80 *T* (2)			3,45 *bS* *BH* 3					4,17 *bS* *BH* 8	0,99 *S* [1,010]	0,95 *S* [0,965]
VII	4,78 «*DvD*» (2,5+1,5)	5,80 *T* (2,5)			3,47 *bS* *BH* 3				2,09 *S*	5,25 *bS*	1,01 *S* [1,025]	0,95 *S* [0,965]
VIII	4,78 *bS* *BH* 5,5	5,81 *bS*			3,44 *bS* *BH* 3			5,74			1,26 *S* [1,244]	1,02 *S* [1,022]
IX	4,87 «*T*» (2)	5,87 *T* (2)								4,17 *bS* *BH* 8	0,95 *S* [0,965]	0,88 *S* [0,895]
X	4,90 *AB* Teil des *ABX*	5,89 *T*							2,08 *S*	5,22 *bS* *BH* 8	0,97 *S* [0,980]	0,88 *S* [0,895]
XI	4,92 *bS* *BH* 4	5,94 *bS* *BH* 3,5				3,48 *bS*				3,87 *bS*	0,96 *S* [0,970]	0,77 *S* [0,780]
XII	4,84 «*T*» (1,5)	5,85 *T* (1,5)				~5	1,95 *S*		2,04 *S*	~5	1,04 *S* [1,057]	0,95 *S* [0,943]

[a]) *D* = Dublett, *DvD* = Dublett von Dublett, *S* = Singulett, *T* = Triplett, *b* = breit, *BH* = Signalbreite bei halber Höhe in Hz, () Aufspaltung(en) in Hz, [] berechneter Wert für die C(18)- bzw. C(19)-3H-Protonen nach [16].



Dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit und den Herren Dr. *W. Vetter, B. Meier* und *W. Meister* (*F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel) für die Aufnahme und Hilfe bei der Interpretation der Massenspektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben. – Alle *Smp.* wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200° etwa ± 2°, darüber etwa ± 3°.

Abkürzungen: Ac = CH_3CO–, Ä = Diäthyläther, Alk = Äthanol, Bz = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, DC. = Dünnschicht, Dünnschichtchromatographie bzw. dünnschichtchromatographisch, E = Essigsäure-äthylester, Fr. = Fraktion(en), Ipä = Isopropyläther, Ipalk = Isopropylalkohol, SiO_2 = Kieselgel (zur Säulenchromatographie «*Merck*» 0,05–0,2 mm; für DC. und PDC. «*Camag*» D5 mit 0,5% Leuchtpigment ZS Super «*Riedel de Haën*»), LMG. = Lösungsmittelgemisch, MeOH = Methanol, ML. = Mutterlaugenrückstände, MPl. = präparative Dünnschichtplatten (100 × 20 cm), PDC. = präparative Dünnschichtchromatographie(n), Pe = Petroläther, Pl. = präparative Dünnschichtplatten (20 × 20 cm), Py = Pyridin, SC.* = Säulenchromatographie (siehe exper. Teil von [2]), W = Wasser, Z. = Zone(n).

DC.: Zur Sichtbarmachung der Substanzen wurde nach Besprühen mit konz. H_2SO_4-Alk-(1:1) auf etwa 130–150° erhitzt. Die Flecke wurden bei Tageslicht und im UV.-Licht (Universal-UV.-Lampe «*Camag*», Typ TL 900 bei Schaltung 254 nm und 350 nm) ausgewertet. -*PDC.:* Schichtdicke

0,5 mm; Markierung der gewanderten Substanzen im UV.-Licht (bei Schaltung 254 nm) oder nach Besprühen mit W; Extraktion der abgeschabten SiO_2-Schichten mit Chf-Alk-(1:1).

In den PDC. sind die extrahierten Z. nach abnehmendem Rf.-Wert numeriert.

Analytisches: Die Molekulargewichte wurden massenspektroskopisch mit einem MS9-Massenspektrometer der Firma *AEI* bei etwa 70 eV und mit Direkteinlass bestimmt.

Isolierung von Digitoxigenin (I). Die Gruppe der Eindampfrückstände der in erster Linie Bufalin enthaltenden Fr. der beiden Gross-Chromatographien (34 g) (siehe exper. Teil 2 und 3 von [17]) gaben aus MeOH 14,3 g kristallines Roh-Bufalin. Die ML. wurden durch Säulenchromatographie weiter aufgetrennt; dabei wurden Resibufagin [15] [17] und 19-Oxocinobufagin [17] erhalten. Die 14,3 g Roh-Bufalin wurden nochmals aus MeOH umkristallisiert und gaben 11,2 g nach DC. einheitliches Bufalin. Die ML. (3,1 g) dieser Kristallisation und die bufalinhaltigen Fr. der Säulen-Chromatographie (1,4 g Eindampfrückstände) sowie die ML. der Fr. 25–48 (2,03 g) aus SC.* 10 [2] wurden vereinigt (total 6,53 g) und gaben aus MeOH weitere 2,37 g kristallines Bufalin. Dessen ML. (4,16 g), die unter anderem I enthielten, wurden in SC.* 11 (s. Tab. 3) und anschliessend durch PDC. 26–28 weiter aufgetrennt.

Tabelle 3. *SC.* 11: Auftrennung von Bufalin-ML.* (4,16 g) an 400 g SiO_2 (Säule ⌀ 3,9 cm)

Fr.	LMG. 40 ml/Fr.	Eindampfrückstand	
		Menge (mg)	DC. Chf-AcOH-(497:3), Chf-MeOH-(49:1)
1–105	E-Cy-(2:3)	380	Substanzen Rf. > Cinobufagin [18]
106–130	E-Cy-(2:3)	100	Cinobufagin, Substanzen Rf. > Cinobufagin
131–150	E-Cy-(2:3)	100	Cinobufagin, Substanzen Rf. > Cinobufagin, Substanz Rf. < Cinobufagin > Bufalin
151–165	E-Cy-(2:3)	130	Resibufogenin [13] [19], Substanz Rf. < Cinobufagin > Bufalin
166–179	E-Cy-(2:3)	580	Bufalin
180–195	E-Cy-(2:3)	620	Bufalin, Spur I
196–220	E-Cy-(2:3)	540	Bufalin, wenig I
221–260	E-Cy-(2:3)	90	Bufalin, I
261–300	Chf-MeOH-(13:7) +1% AcOH	770	Substanz Rf. < Bufalin > Cinobufotalin [4], Cinobufotalin, Bufotalin [5], Substanzen Rf. < Bufotalin

PDC. 26: 540 mg aus Fr. 196–220 von SC.* 11, 5 MPL., System: Ä-E-Pe-(3:1:1) 2× entwickelt. – 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 30 mg Bufalin, I; b) äusserer Zonenteil, 47 mg Bufalin, Spur I.

PDC. 27: 30 mg 1. Z. von PDC. 26 und 90 mg aus Fr. 221–260 von SC.* 11, 6 Pl., System: Chf-AcOH-(497:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 48 mg I (roh).

PDC. 28: 48 mg 1. Z. von PDC. 27, 2 Pl., System: Cy-An-(7:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 37 mg I, aus E-Cy 23 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 241–249°. Vergleich mit Digitoxigenin (I) vom Smp. 254–257°: IR.-NMR.-Spektren identisch, Misch-DC. (Chf-MeOH-(99:1) 2× entwickelt) nur ein Fleck, Misch-Smp. 241–256°.

Acetylverbindung II: Die ML. (14 mg) und 12 mg Kristalle von I aus der 1. Z. von PDC. 28 wurden in Py-Ac_2O 12 Std. bei 37° acetyliert und in PDC. 29 gereinigt.

PDC. 29: 26 mg II (roh), 1 Pl., System: Chf-MeOH-(99:1). – 1. Z.: 15 mg II, aus An-Ä 8 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 216–226°. Vergleich mit 3-O-Acetyldigitoxigenin (II) vom Smp. 222 bis 229°: IR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-MeOH-(99:1)] nur ein Fleck, Misch-Smp.: 218–229°.

Isolierungen von III und VI. Die ML. der Kristallisate aus den Fr. 69–78 (1,4 g), die Eindampfrückstände der Fr. 79–90 (11,80 g), die ML. der Kristallisate aus den Fr. 91–115 (3,31 g) und die Eindampfrückstände der Fr. 116–135 (0,37 g) aus SC.* 10 [2] (total 16,88 g) wurden vereinigt. Aus An 9,1 g Kristallgemisch aus etwa gleichen Teilen Cinobufotalin und Bufotalin. Die ML. (7,78) g wurden in SC.* 12, (s. Tab. 4) und durch PDC. 30–33 und 35–38 weiter aufgetrennt.

PDC. 30: 150 mg aus Fr. 177–215 von SC.* 12, 6 Pl., System: Ä 5× entwickelt, – 1. Z.: 16,5 mg III, Spur Cinobufotalin. 2. Z.: 10 mg III, Cinobufotalin, 2 Substanzen von Rf. ≅ III.

PDC. 31: 430 mg aus Fr. 216–243 und 110 mg aus Fr. 177–215 von SC.* 12, 5 MPl., System: Ä-E-Pe-(3:1:1) 2× entwickelt. – 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 110 mg III, VI, Spur Cinobufotalin,

Tabelle 4. *SC.* 12: Auftrennung der Cinobufotalin- und Bufotalin-ML.* (7,78 g) *an 500 g SiO_2* (Säule ⌀ 2,7 cm)

Fr.	LMG. 40 ml/Fr.	Eindampfrückstand	
		Menge (mg)	DC. Cy-Ipalk-(7:3), Chf-MeOH-(19:1), Cy-An-(3:2) 2× entwickelt
1– 65	Cy-Ipalk-(1:4)	260	Substanzen Rf. < Bufalin, Spur Bufalin
66– 85	Cy-Ipalk-(1:4)	116	unbekannte Substanz (Smp. 175–177°) [2], Oleandrigenin [20]
86–109	Cy-Ipalk-(1:4)	260	Bufotalin, unbekannte Substanz (Smp. 175 bis 177°)
110–118	Cy-Ipalk-(1:4)	800	Bufotalin, wenig Cinobufotalin, unbekannte Substanz (Smp. 175–177°)
119–139	Cy-Ipalk-(1:4)	1670	Bufotalin (wenig), Cinobufotalin, Marinobufagin
140–151	Cy-Ipalk-(1:4)	650	Cinobufotalin, Marinobufagin
152–166	Cy-Ipalk-(1:4)	350	Cinobufotalin, Marinobupalin
167–176	Cy-Ipalk-(1:4)	150	Cinobufotalin, Spur III, Marinobufagin, Substanzen Rf. < Marinobufagin
177–215	Cy-Ipalk-(1:4)	330	Cinobufotalin, III, Substanzen Rf. < III
216–243	Cy-Ipalk-(1:4)	430	Cinobufotalin, III, VI, Substanzen Rf. < III und VI
244–260	Cy-Ipalk-(1:4)	340	Substanzen Rf. < III und VI
261–310	Chf-MeOH-(13:7) +1% AcOH	465	Substanzen Rf. < III und VI

2 Substanzen von Rf. ≅ III; b) äusserer Zonenteil, 49 mg III, VI, Spur Cinobufotalin, 2 Substanzen von Rf. ≅ III.

PDC. 32: 110 mg 1. Z. a) von PDC. 31, 5 Pl., System: Chf-AcOH-(497:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 47 mg III, 2 Substanzen von Rf. ≅ III. 2. Z. a) mittlerer Zonenteil, 3 mg VI (roh); b) äusserer Zonenteil, 5 mg III, VI.

PDC. 33: 49 mg 1. Z. b) von PDC. 31, 2 Pl., System: Chf-AcOH-(497:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 13 mg VI, aus E-Cy 9 mg Kristalle (prismatische Plättchen) vom Smp. 200–221°. 2. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 4 mg III, 2 Substanzen von Rf. ≅ III; b) äusserer Zonenteil, 3 mg III, VI, 2 Substanzen von Rf. ≅ III.

Acetylverbindung VII: Die 8 mg der 2. Z. (a+b) von PDC. 32, die ML. (4 mg) der 1. Z. und die 3 mg der 2. Z. b) von PDC. 33 (total 15 mg) wurden in Py-Ac_2O 2 Std. bei 80° acetyliert und in PDC. 34 gereinigt.

PDC. 34: 15 mg u.a. VII, 2 Pl., System: Chf-Me-OH(99:1). – 1. Z.: 5 mg VII, aus MeOH-Ä 1,5 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 203–210°.

PDC. 35: 16,5 mg 1. Z. von PDC. 30, 1 Pl., System: Pe-An-(7:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 7 mg III, Spur Substanz von Rf. ≅ III.

PDC. 36: 7 mg 1. Z. von PDC. 35, $^1/_2$ Pl., System: Ipalk-Cy-(3:7). – 1. Z.: 3 mg III, amorph, nach DC. im gleichen System einheitlich.

PDC. 37: 47 mg 1. Z. von PDC. 32 und 10 mg 2. Z. von PDC. 30, 3 Pl., System: Pe-An-(7:3) 2× entwickelt. – 1. Z.: 26 mg III, Spur Cinobufotalin, Substanz von Rf. ≅ III.

PDC. 38: 26 mg 1. Z. von PDC. 37, 2 Pl., System: Ä-E-Pe-(3:1:1) 2× entwickelt. – 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 20 mg III, Substanz von Rf. ≅ III (Gemisch 1:1); b) äusserer Zonenteil, 13 mg Substanz von Rf. ≅ III, Spur III.

Acetylverbindung IV: 10 mg der 1. Z. a) von PDC. 38 wurden in Py-Ac_2O 12 Std. bei 37° acetyliert und in PDC. 39 getrennt.

Tabelle 5. *SC.* 13: Auftrennung des Neutralteils* (23,6 g) (siehe exper. Teil von [1]) *an 2 kg* SiO_2 (Säule ⌀ 7 cm)

Fr.	LMG. Fr. 1–68: 250 ml/Fr. Fr. 69–783: 40 ml/Fr.	Eindampfrückstand Menge (mg)	DC. Chf-MeOH (24:1), (93:7), (9:1)
1– 24	Chf	–	
25– 68	Chf-MeOH-(49:1)	–	
69– 71	Chf-MeOH-(49:1)	100	Suberoylmethylestergemisch
72– 73	Chf-MeOH-(49:1)	320	Suberoylmethylestergemisch
74– 75	Chf-MeOH-(49:1)	160	Suberoylmethylestergemisch, Cinobufotalin
76– 78	Chf-MeOH-(49:1)	150	Cinobufotalin
79– 95	Chf-MeOH-(49:1)	110	Cinobufotalin
96–144	Chf-MeOH-(24:1)	120	Cinobufotalin, Bufotalin
145–177	Chf-MeOH-(24:1)	230	Cinobufotalin, Bufotalin, unbekannte Substanz Rf. < Bufotalin
178–188	Chf-MeOH-(24:1)	110	Cinobufotalin, Bufotalin, Arenobufagin [22], unbekannte Substanz Rf. < Bufotalin
189–209	Chf-MeOH-(24:1)	220	Cinobufotalin, Bufotalin, Arenobufagin [22], unbekannte Substanz Rf. < Bufotalin
210–237	Chf-MeOH-(47:3)	240	Arenobufagin, Desacetylcinobufagin
238–294	Chf-MeOH-(47:3)	460	Arenobufagin, Desacetylcinobufagin
295–307	Chf-MeOH-(47:3)	150	Desacetylcinobufagin, Substanzen Rf. ≅ Desacetylcinobufagin, Telocinobufagin
308–322	Chf-MeOH-(47:3)	260	Desacetylcinobufagin, Substanzen Rf. ≅ Desacetylcinobufagin, Telocinobufagin
323–347	Chf-MeOH-(47:3)	600	Desacetylcinobufagin, Substanzen Rf. ≅ Desacetylcinobufagin, Telocinobufagin
348–390	Chf-MeOH-(47:3)	534	Desacetylcinobufagin, Substanzen Rf. ≅ Desacetylcinobufagin, Telocinobufagin
391–416	Chf-MeOH-(47:3)	4800	Telocinobufagin, wenig Desacetylcinobufagin
417–428	Chf-MeOH-(47:3)	2590	Telocinobufagin, Spuren von Desacetylcinobufagin und IX
429–446	Chf-MeOH-(47:3)	1730	Telocinobufagin, IX, Hellebrigenin
447–461	Chf-MeOH-(47:3)	327	Telocinobufagin, IX, Hellebrigenin, Gamabufotalin
462–478	Chf-MeOH-(47:3)	1460	Spur Telocinobufagin, IX, Hellebrigenin, Gamabufotalin
479–491	Chf-MeOH-(47:3)	1500	Hellebrigenin, Gamabufotalin
492–552	Chf-MeOH-(47:3)	3537	Gamabufotalin
553–621	Chf-MeOH-(47:3)	2091	Gamabufotalin
622–664	Chf-MeOH-(22:3)	235	Gamabufotalin, XI, Desacetylcinobufotalin [9]
665–691	Chf-MeOH-(22:3)	170	Gamabufotalin, XI, Desacetylcinobufotalin [9]
692–704	Chf-MeOH-(22:3)	85	wenig Gamabufotalin, XI, Desacetylcinobufotalin
705–783	Chf-MeOH-(13:7) +1% AcOH	420	Desacetylcinobufotalin, Substanzen Rf. < Desacetylcinobufotalin

PDC. 39: 10 mg u.a. IV, 1 Pl., System: Ipalk-Cy-(3:7). – 1. Z.: 4 mg IV, aus MeOH-Ä 2 mg Kristalle (Prismen) vom Smp. 226–231°. 2. Z.: 5 mg unbekannte Substanz, Spur IV.

V durch Dehydrierung von III und anschliessende Wasserabspaltung. Eine Lösung von 10 mg der 1. Z. a) von PDC. 38 in 0,5 ml An wurde bei 0° mit 1 Tropfen *Kiliani*-Lösung [21] versetzt. Nach 10 Min. wurden 0,5 ml MeOH und 0,5 ml W zugefügt, hierauf wurde im Vakuum konzentriert,

mit Chf 3× ausgeschüttelt, mit W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde in 2 ml AcOH 2 Std. auf 95° erhitzt, das AcOH im Vakuum entfernt, der Rückstand in Bz aufgenommen, erneut eingedampft (3×) und in PDC. 40 aufgetrennt.

PDC. 40: Reinigung von V (roh), 1 Pl., System: Ä-E-Pe-(3:1:1) 2× entwickelt. – 1. Z.: 3,5 mg unbekannte Substanz. 2. Z.: 4 mg V, aus MeOH-Ä 1 mg Kristalle (Nadeln) vom Smp. 218–221°.

VIII durch Dehydrierung von VI und anschliessende Wasserabspaltung. 5 mg der Kristalle von VI aus der 1. Z. von PDC. 33 wurden – analog wie oben bei V beschrieben – zu VIII umgesetzt und in PDC. 41 gereinigt.

PDC. 41: Reinigung von VIII (roh), $^1/_3$ Pl., System: Ä-E-Pe-(3:1:1) 2× entwickelt. – 1. Z.: 2 mg VIII, aus E-Cy 1 mg Kristalle (prismatische Nadeln) vom Smp. 237–248°.

Isolierung von IX und XI. Der Neutralteil (23,6 g) (siehe exper. Teil von [1]), der nach DC. Desacetylcinobufagin, Telocinobufagin, Hellebrigenin, Gamabufotalin und Spuren von Korksäurehalbestern enthielt, wurde mit ätherischem CH_2N_2 behandelt und in SC.* 13 aufgetrennt.

PDC. 42: 750 mg aus Fr. 417–428 aus SC.* 13, 5 MPl., System: Ipä-MeOH-(9:1) 4× entwikkelt. – 1. Z.: 26 mg IX, Telocinobufagin, Spur Hellebrigenin.

PDC. 43: 220 mg aus Fr. 429–446 von SC.* 13, 8 Pl., System: Ipä-MeOH-(9:1) 4× entwickelt. – 1. Z.: 9 mg IX (roh).

PDC. 44: 295 mg aus Fr. 447–462 von SC.* 13, 10 Pl., System: Ipä-MeOH-(9:1) 4× entwikkelt. – 1. Z.: 24 mg IX (roh).

PDC. 45: 100 mg aus Fr. 462–478 von SC.* 13, 4 Pl., System: Ipä-MeOH-(9:1) 4× entwickelt. – 1. Z.: 13,7 mg IX (roh).

PDC. 46: 24 mg 1. Z. von PDC. 44, 1 Pl., System: Ä-E-Pe-(2:2:1) 3× entwickelt. – 1. Z.: 14 mg IX, aus E-Cy 6 mg Kristalle (nach DC. Spur Telocinobufagin enthaltend).

PDC. 47: 6 mg Kristalle der 1. Z. von PDC. 46, $^1/_2$ Pl., System: Ipä-MeOH-(9:1) 3× entwikkelt. – 1. Z.: 5 mg IX, aus E-Cy 3 mg Kristalle (Nadelrosetten) vom Smp. 226–233°; Vergleich mit Periplogenin[3]) (IX): IR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Ipä-MeOH-(9:1) 3× entwickelt] nur ein Fleck.

PDC. 48: 9 mg 1. Z. von PDC. 43 und 13,7 mg 1. Z. von PDC. 45 (total 22,7 mg), 1 Pl., System: Ä-E-Pe-(2:2:1) 3× entwickelt. – 1. Z.: 17 mg IX, Telocinobufagin.

PDC. 49: 17 mg 1. Z. von PDC. 48 und 26 mg 1. Z. von PDC. 42,, 2 Pl. System: Ipä-MeOH-(9:1)3× entwickelt. – 1. Z.: 15 mg IX, wenig Telocinobufagin.

Acetylverbindung X. Die 15 mg der 1. Z. von PDC. 49 wurden in Py-Ac_2O 12 Std. bei 37° acetyliert und in PDC. 50 gereinigt.

PDC. 50: 15 mg u.a. X, 1 Pl., System: Chf-MeOH-(49:1). – 1. Z.: 5 mg X, aus MeOH-Ä 2 mg Kristalle (Plättchen) vom Smp. 196–225°. Vergleich mit 3-O-Acetylperiplogenin[3]) (X): IR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-AcOH-(49:1) 2× entwickelt] nur ein Fleck.

PDC. 51: 170 mg aus Fr. 665–691 von SC.* 13, 7 Pl., System: Ipä-MeOH-(22:3) 3× entwickelt. –1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 64 mg XI, Substanz von Rf. < XI; b) äusserer Zonenteil, 11 mg XI, Gamabufotalin, Substanz von Rf. < XI.

Aus den 85 mg der Fr. 692–704 von SC.* 13 wurden aus Chf-MeOH 39 mg kristallines XI (roh) erhalten und in PDC. 52 gereinigt.

PDC. 52: 39 mg XI (roh), 2 Pl., System: Ipä-MeOH-(22:3) 3× entwickelt. – 1. Z.: 17 mg XI. 2. Z.: 10 mg XI, Spur Gamabufotalin.

PDC. 53: 64 mg 1. Z. a) von PDC. 51, 3 Pl., System: Ä-E-Pe-(2:2:1) 3× entwickelt. – 1. Z.: a) mittlerer Zonenteil, 21 mg XI; b) äusserer Zonenteil, 30 mg XI. 2. Z.: 11 mg XI (wenig), Substanz von Rf. < XI.

17 mg der 1. Z. von PDC. 52 wurden mit den 21 mg der 1. Z. a) von PDC. 53 vereinigt und gaben aus MeOH-An 16 mg Prismen vom Smp. 260–265°. Die 30 mg aus der 1. Z. b) von PDC. 53 gabenweitere 21 mg Prismen vom Smp. 256–261°. Vergleich mit Sarmentogenin[3]): IR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Ä-E-Pe-(2:2:1) 2× entwickelt] nur ein Fleck. *Acetylverbindung XII.* Die 21 mg Kristalle aus der 1. Z. b) von PDC. 53 und die 10 mg aus der 2. Z. von PDC. 52 wurden in Py-Ac_2O bei 37° 12 Std. acetyliert und in PDC. 54 gereinigt.

---

[3]) Wir danken Herrn Prof. *T. Reichstein*, Basel, herzlich für die Überlassung von Substanzproben.

PDC. 54: 31 mg XII (roh), $1^1/_2$ Pl., System: Chf-MeOH-(49:1). – 1. Z.: 20 mg XII, aus E-Cy 17 mg Nadeln vom Smp. 156–164°. Vergleich mit 3-O-,11-O-Diacetylsarmentogenin[3]) (XII): IR.-Spektren identisch, Misch-DC. [Chf-MeOH-(49:1)] nur ein Fleck.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] *N. Höriger, D. Živanov, H. H. A. Linde & K. Meyer*, Helv. *53*, 1993 (1970).
[2] *N. Höriger, H. H. A. Linde & K. Meyer*, Helv. *53*, 1503 (1970).
[3] *K. Meyer*, Helv. *32*, 1238 (1949).
[4] *F. Bernoulli, H. Linde & K. Meyer*, Helv. *45*, 240 (1962).
[5] *K. Meyer*, Helv. *32*, 1993 (1949).
[6] *F. Hunziker & T. Reichstein*, Helv. *28*, 1472 (1945).
[7] *P. Speiser & T. Reichstein*, Helv. *30*, 2143 (1947).
[8] *A. Katz*, Helv. *31*, 993 (1948).
[9] *J. P. Ruckstuhl & K. Meyer*, Helv. *40*, 1270 (1957).
[10] *K. Meyer*, Helv. *32*, 1593 (1949).
[11] *K. Meyer*, Helv. *32*, 1599 (1949).
[12] *J. Schmutz*, Helv. *32*, 1442 (1949).
[13] *W. E. Thiessen*, Chemistry & Ind. *1958*, 440.
[14] *H. Schröter, R. Rees & K. Meyer*, Helv. *42*, 1385 (1959).
[15] *Y. Kamano, H. Yamamoto, K. Hatayama, Y. Tanaka, M. Shinohara & M. Komatsu*, Tetrahedron Letters *1968*, 5669.
[16] *L. Gsell & Ch. Tamm*, Helv. *52*, 551 (1969); *R. F. Zürcher*, Helv. *46*, 2054 (1963).
[17] *N. Höriger, H. H. A. Linde & K. Meyer*, Helv. *52*, 1097 (1969).
[18] *P. Hofer, H. Linde & K. Meyer*, Helv. *43*, 1955 (1960).
[19] *H. Linde & K. Meyer*, Helv. *42*, 807 (1959).
[20] *R. Tschesche*, Ber. deutsch. chem. Ges. *70*, 1554 (1937).
[21] *K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon*, J. chem. Soc. *1946*, 39.
[22] *P. Hofer, H. Linde & K. Meyer*, Helv. *43*, 1950 (1960).

Curriculum vitae

Am 21. Februar 1942 wurde ich, NIKLAUS MARKUS HÖRIGER, als Sohn des Max Höriger, Kaufmann, und dessen Gattin Hedwig, geb. Koprio, in Basel geboren.

Nach vierjähriger Primarschulzeit trat ich 1953 ins Realgymnasium Basel ein. Dort verbrachte ich sieben Jahre meiner Gymnasialzeit und wechselte dann in die Freie Evangelische Schule Basel über, wo ich im Frühjahr 1962 den Eidg. Maturitätsausweis erwarb. Im folgenden Sommersemester begann ich an der Universität Basel mit dem Studium der Pharmazie. Nach der ersten und zweiten propädeutischen Prüfung bestand ich im April 1968 die Eidgenössische Fachprüfung für Apotheker.

Seit dem Wintersemester 1968/1969 arbeite ich am Pharmazeutischen Institut der Universität Basel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Kuno Meyer und PD Dr. H. H. A. Linde an der vorliegenden Arbeit.

Meine Ausbildung verdanke ich folgenden Herren Dozenten: R. Battegay, H. Baur, G. Benedetti, K. Bucher, H. Erlenmeyer, S. Fallab, E. Flückiger, M. Geiger, M. Geiger-Huber, C. Grob, F. Grün, E. Heilbronner, L. Holländer, P. Huber, K. Leupin, H. H. A. Linde, H. Löffler, K. Meyer, E. Miescher, R. Müller, W. Stamm, G. Stratenwerth, Ch. Tamm, I. Tschudi, R. Wenner, H. Zoller, R. F. Zürcher.